

# **DIABETES MELLITUS E RISCO DE DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Marcela Magro (IC/UNICENTRO), Jaqueline Hack (IC/UNICENTRO), Juliana Sartori Bonini (Orientadora) e-mail: marcelamagro@yahoo.com

Universidade Estadual do Centro-Oeste, Setor de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia, Guarapuava-Paraná.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus, doença de Alzheimer, cognição

**Resumo:** Doença de Alzheimer e diabetes mellitus estão entre as principais doenças que acometem os idosos. Diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) tem sido considerado um dos potenciais fatores de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA), entre as várias condições vasculares. O objetivo deste trabalho foi investigar a relação entre diabetes mellitus tipo 2 e risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer. Realizou-se uma revisão bibliográfica, sendo consultadas pesquisas publicadas em revistas indexadas nas bases de dados Scielo, NCBI e Science Direct. Os resultados da presente revisão mostram que são poucos os estudos que pesquisaram a associação entre o diabetes mellitus e a incidência de doença de Alzheimer. Nos estudos feitos sobre o tema, a maioria encontrou que os pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 possuem um maior risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer e um número menor de pesquisas não encontrou tal relação. Portanto, são necessários mais estudos que investiguem essa relação para que se possa afirmar que pacientes portadores de DM 2 são mais propensos a desenvolverem doença de Alzheimer.

## **Introdução**

Os idosos representam o grupo etário que mais cresce no Brasil, sendo que é esperado um aumento de até 300% da população idosa em muitos países em desenvolvimento nos próximos 30 anos, principalmente na América Latina e Ásia (TRUELSEN *et al.*, 2001). Esse aumento da população de idosos está relacionado, principalmente, à redução das taxas de fecundidade e ao aumento da expectativa de vida (CARVALHO e GARCIA, 2003).

As funções cognitivas mantêm-se preservadas com o envelhecimento na maioria da população. Entretanto, existe uma parcela de idosos que apresentam declínio cognitivo leve, ou ainda, evoluem para quadros demenciais. Os quadros demenciais são caracterizados pelo declínio acentuado de memória e outras alterações neuropsicológicas que se apresentam com o avançar da idade (STELLA, 2004).

A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência no mundo, estando vinculada ao agravo progressivo das habilidades intelectuais, na qual se nota a deterioração da memória e, muitas vezes, mudanças no comportamento do indivíduo (ALMEIDA e CROCCO, 2000; INEF, 2002). As características neuropatológicas da DA são a deposição de proteína  $\beta$  amilóide no cérebro, na forma de placas neuríticas, e o acúmulo de proteína tau, formando os emaranhados neurofibrilares (MONGE-ARGILÉS *et al.*, 2010).

Entre os diversos fatores associados ao surgimento desta doença, como a hipertensão arterial, processos isquêmicos cerebrais, dislipidemia e tabagismo, o diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) tem sido considerado um dos potenciais fatores de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA) (LUCHSINGER *et al.*, 2005; BRASIL, 2006).

Diabetes Mellitus é uma doença comum e de incidência crescente que aumenta com a idade (BRASIL, 2006), sendo caracterizado como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que possuem em comum a hiperglicemia. A forma mais comum é o diabetes mellitus tipo 2, na qual ocorre defeitos na ação e na secreção da insulina (SBD, 2006).

Vários efeitos adversos à saúde tem sido relacionados ao diabetes mellitus, incluindo o comprometimento cognitivo. Essa associação do DM 2 com o desempenho cognitivo prejudicado sugere que o mesmo pode contribuir para o desenvolvimento da DA (ARVANITAKIS *et al.*, 2004). De maneira geral, a hiperinsulinemia, hiperglicemia e crises hipoglicemiantes são apontadas como os principais fatores de risco ao comprometimento cognitivo decorrentes da presença de DM (BRUCE *et al.*, 2008; WHITMER *et al.*, 2009; LUCHSINGER, 2010).

Visto que ambas condições, doença de Alzheimer e diabetes mellitus, podem promover um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes e também estão associados com substanciais custos dos cuidados de saúde, torna-se de considerável relevância a presente revisão bibliográfica sobre os estudos feitos sobre o tema.

## **Objetivo**

Investigar a relação entre diabetes mellitus tipo 2 e risco de desenvolvimento da

doença de Alzheimer.

## **Material e Métodos**

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, para o qual foram consultados artigos científicos publicados sobre o tema, no período de 1999 a 2011, em revistas indexadas nas bases de dados Scielo, NCBI e Science Direct. Foram utilizadas como palavras-chave: diabetes mellitus e doença de Alzheimer, em português e inglês.

## **Resultados e Discussão**

Foram encontrados oito estudos que investigaram especificamente a hipótese de que o diabetes mellitus tipo 2 representa um fator de maior risco para a doença de Alzheimer. Nesses estudos, todos de caráter longitudinal, a avaliação inicial dos pacientes diagnosticou a presença ou não de diabetes mellitus. Após os anos de realização dos estudos, se verificou, então, quais pacientes desenvolveram a doença de Alzheimer. Dos estudos encontrados, cinco encontraram relação entre diabetes mellitus tipo 2 e aumento no risco de desenvolvimento da DA e três estudos não encontraram.

A pesquisa que deu início aos estudos que se referem à influência de diabetes mellitus no aumento do risco de desenvolvimento de doença de Alzheimer foi o estudo de Rotterdam. Esse avaliou 6.370 idosos, nos quais a presença de DM 2 quase dobrou o risco para demência e DA, sendo que o risco foi ainda maior nos pacientes tratados com insulina (OTT *et al.*, 1999).

Nesse sentido, em estudo longitudinal do tipo coorte realizado por Arvanitakis *et al.* (2004) com 824 religiosos americanos, com idade superior a 55 anos, encontrou-se que o risco de incidência da DA foi 65% maior entre indivíduos com diabetes mellitus comparado aos que não possuíam a doença.

A pesquisa denominada *Honolulu-Asia Aging Study*, avaliou 2.574 japoneses-americanos, sendo que 216 foram submetidos à autópsia. Por meio dessa, evidenciou-se também que DM na terceira idade está relacionada a um maior risco de doença de Alzheimer, principalmente em indivíduos com o alelo e4 da Apolipoproteína E (PEILA *et al.*, 2002), o qual é reconhecido como fator genético de risco para doença de Alzheimer (OJOPI *et al.*, 2004).

Em outro estudo, o qual teve a participação de 1.766 idosos e que objetivou identificar a associação entre acidente vascular cerebral e risco para DA, diabetes mellitus apresentou

relação com o risco de desenvolvimento da doença até mesmo na ausência de AVC (HONIG *et al.*, 2003).

Resultados do estudo *Cache County*, o qual contou com a participação de 5092 mulheres e homens acompanhados por 3,5 anos, mostraram que houve associação da presença de diabetes com um aumento no risco de desenvolvimento do Alzheimer apenas com os idosos do gênero masculino. Porém, o DM apresentou associação com declínio na memória tanto de mulheres quanto de homens (CHAROONRUK *et al.*, 2005).

Em contrapartida, se têm também na literatura alguns estudos que não encontraram a associação tratada nessa presente revisão. Resultados do estudo Framingham, realizado com 2.210 participantes, mostraram que o diabetes mellitus não aumentou o risco de incidência da doença de Alzheimer. Apesar desses resultados, os autores afirmam que se deve considerar DM como fator de risco potencial para o déficit cognitivo, demência e Alzheimer (AKOMOLAFE *et al.*, 2006).

Williams *et al.* (2008) verificou a prevalência de diabetes mellitus em idosos portadores e não portadores de DA e notou que a prevalência foi maior nos pacientes com DA leve. O mesmo autor também avaliou se o DM tinha efeito sobre o início da DA e a progressão da doença, nos pacientes não demenciados e nos portadores de Alzheimer, respectivamente. Porém, esses últimos não se mostraram associados ao diagnóstico de DM.

Um estudo sueco demonstrou, também, que a presença de DM pelos pacientes não aumentou o risco para doença de Alzheimer, apenas para demência vascular (XU *et al.*, 2004), a qual é a segunda maior causa de demência (ROMÁN, 2002).

Os mecanismos fisiopatológicos que justificam essa possível associação entre diabetes e doença de Alzheimer ainda não estão completamente elucidados (LUCHSINGER *et al.*, 2001; BERG *et al.*, 2009). Entretanto, existem algumas hipóteses, como a da resistência à insulina. Essa resistência, nos tecidos periféricos e órgãos, quando combinada a uma relativa falta de insulina, leva ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. Por outro lado, resistência central à insulina, juntamente com níveis reduzidos de insulina no cérebro, que podem ser decorrentes do DM 2, levam ao acúmulo de  $\beta$ -amilóide e, conseqüentemente DA (HAN e LI, 2010).

Outra possível explicação seria a inflamação que, por meio de sua influência sobre a função das ilhotas e sensibilidade periférica à insulina, acelera o desenvolvimento de diabetes tipo 2. Inflamação cerebrovascular e central, juntamente com o acúmulo de  $\beta$ -amilóide, modifica a função sináptica normal, o ponto inicial da progressão patológica da DA (HAN e LI, 2010).

Demais mecanismos potenciais incluem a produção de produtos da glicação avançada (SASAKI *et al.*, 1998), mutações na enzima degradadora de insulina (FARRIS *et al.*, 2004), alterações das vias de estresse oxidativo, homeostase do cálcio e plasticidade sináptica do hipocampo (BIESSSELS *et al.*, 2002).

De modo geral, são poucos estudos que pesquisaram a associação entre o diabetes mellitus e a incidência de doença de Alzheimer e, ainda, seus resultados mostram-se inconsistentes, pois alguns encontram que indivíduos com o diabetes mellitus apresentam um maior risco para desenvolver a doença de Alzheimer, porém, outros não encontraram tal associação (ARVANITAKIS, 2004).

Ressalta-se que essa divergência nos resultados pode ser devido, principalmente, às diferentes populações avaliadas, diferenças na idade, etnia, gênero, perfil dos fatores de risco dos indivíduos estudados, variações nos projetos de estudo, critérios utilizados para definir DM e AD, diferentes períodos de acompanhamento dos pacientes e análises estatísticas errôneas.

## **Conclusão**

A maior parte dos estudos realizados demonstraram que existe uma associação entre diabetes mellitus tipo 2 e doença de Alzheimer, porém, há um número menor de pesquisas que não encontraram tal relação. Assim, pode-se concluir que são necessários mais estudos que avaliem esse tema para que se possa afirmar que pacientes portadores de DM 2 são mais propensos a desenvolverem doença de Alzheimer.

## **Referências**

AKOMOLAFE, A. *et al.* Diabetes Mellitus and Risk of Developing Alzheimer Disease: Results From the Framingham Study. **Archives of Neurology**, v. 63, p. 1551-1555, 2006.

ALMEIDA, O. P.; CROCCO, E. I. Percepção dos déficits cognitivos e alterações do comportamento em pacientes com doença de Alzheimer. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 58, nº 2A, 2000.

ARVANITAKIS, Z. *et al.* Diabetes Mellitus and Risk of Alzheimer Disease and Decline in Cognitive Function. **Archives of Neurology and Psychiatry**, v. 5, nº 61, p. 661-666, 2004.

BERG, E. V. D. *et al.* Blood pressure levels in pre-diabetic stages are associated with worse cognitive functioning in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Metabolism Research and Reviews**, v. 25, p. 657-64, 2009.

BIESSELS, G. J. *et al.* Ageing and diabetes: implications for brain function. **European Journal of Pharmacology**, v. 441, p.1-14, 2002.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Envelhecimento e saúde da pessoa idosa**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 192 p.

BRUCE, D. G. *et al.* Predictors of cognitive impairment and dementia in older people with diabetes. **Diabetologia**, v.51, p. 241-8, 2008.

CARVALHO, J. A. M.; GARCIA, R. A. O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, nº 3, p. 725-33, 2003.

CHAROONRUK, G. *et al.* Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease in the Cache County study on memory, health, and aging **Alzheimer's and Dementia**, v. 1, nº 1, supplement, p S78, 2005.

FARRIS, W. *et al.* Partial loss-of-function mutations in insulin-degrading enzyme that induce diabetes also impair degradation of amyloid  $\beta$ -protein. **American Journal of Pathology**, v. 164, p. 1425-1434, 2004.

HAN, W. e LI, C. Linking type 2 diabetes and Alzheimer's disease. **PNAS**, v. 107, nº 15, p. 6557-6558, 2010.

HONIG, L. S. *et al.* Stroke and the Risk of Alzheimer Disease. **Archives of Neurology**, v. 60, nº 12, p. 1707-1712, 2003.

INSTITUTO DE ESTUDOS E ORIENTAÇÃO DA FAMÍLIA (INEF). **Demência**. São Paulo:

IDEF, 2002.

LUCHSINGER J.A. *et al.* Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. **American Journal of Epidemiology**, v. 154, p. 635-641, 2001.

LUCHSINGER, J. A. *et al.* Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer's disease. **Neurology**, v. 65, p. 545-551, 2005.

LUCHSINGER, J. A. The relationship between the continuum of elevated adiposity, hyperinsulinemia, and type 2 diabetes and late-onset Alzheimer's disease: an epidemiological perspective. In: CRAFT, S. **Diabetes, Insulin and Alzheimer's Disease**. 2010. 250 p.

MONGE-ARGILÉS, J. A. *et al.* Biomarkers in the cerebrospinal fluid of patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis of their predictive capacity for the diagnosis of Alzheimer's disease. **Revista de Neurologia**, v. 50, n° 4, p.193-200, 2010.

OJOPI, E. P. B.; BERTONCINI, A. B.; DIAS NETO, E. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 31, n° 1, 2004.

OTT, A, *et al.* Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. **Neurology**, v. 53, p.1937-1942, 1999.

PEILA, R.; RODRIGUEZ, B. L.; LAUNER, L. J. Type 2 Diabetes, APOE Gene, and the Risk for Dementia and Related Pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. **Diabetes**, v. 51, p.1256-1262, 2002.

ROMÁN, G.C. Defining Dementia: Clinical Criteria for the Diagnosis of Vascular Dementia. **Acta Neurologica Scandinava**, v. 106, p6-9, 2002.

SASAKI, N. *et al.* Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. **American Journal of Pathology**, v.153, p. 1149-55, 1998.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Tratamento e acompanhamento do Diabete Mellitus**: diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2006.

STELLA, F. Funções cognitivas e envelhecimento. In: **Tempo de envelhecer: percursos e dimensões psicossociais**. Org. PY, Lígia *et al.* Rio de Janeiro: NAU, 2004.

TRUELSEN, T.; BONITA, R. & JAMROZIK, K. Surveillance of stroke: A global perspective. **International Journal of Epidemiology**, v. 30, p. 11-16, 2001.

XU, W. L. *et al.* Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. **Neurology**, v. 63, p. 1181–1186, 2004.

WILLIAMS, M. M. *et al.* Does type 2 diabetes mellitus correlate with onset, prevalence, or progression of Alzheimer's disease? **Alzheimer's and Dementia**, v. 4, n° 4, Supplement, 2008, p T701-T702.

WHITMER, R. A. *et al.* Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. **JAMA**, v. 301, n° 15, p1565-1572, 2009.