


Diabetes mellitus tipo 2 e a doença do Alzheimer na população idosa: Uma revisão narrativa

 <https://doi.org/10.56238/sevenced2024.010-036>

Larissa Silva Clementino

Discente do curso de medicina
Universidade Regional do Cariri - URCA
E-mail: larissa.clementino@urca.br
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9479-2751>

Ana Georgia Amaro Alencar Bezerra Matos

Mestrado em Formação de professores e Práticas Interdisciplinares
Universidade Regional do Cariri - URCA
E-mail: anageorgia@leaosampaio.edu.br
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3478-1573>

Rian Barreto Arrais Rodrigues de Morais

Discente do curso de Medicina
Centro Universitário São Lucas - UNISL
E-mail: rianbarretojm10@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1971-1243>

Leonardo Torres Camurça

Discente do curso de Medicina
Faculdade metropolitana (unnesa)
E-mail: leocamurca@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2888-2486>

Patricia Cibelle Leite de Morais

Discente do curso de medicina
FACENE (Faculdade de Enfermagem Nova Esperança)
E-mail: patricia_cibelle@hotmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9332-4417>

Guillermo Cândido de Lorena

Discente do curso de medicina
Faculdade Metropolitana - UNNESA
E-mail: guillermolorena82@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2314-1463>

Priscila Herbelle Leite de Morais

Discente do curso de medicina
Universidad Internacional Tres Fronteras - UNINTER
E-mail: phlm.herbellemorais@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6324-8910>

Wendryus William de Lima

Discente do curso de medicina
Universidade Alto do Rio do Peixe - UNIARP
E-mail: wendryus@yahoo.com.br
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2125-7681>

Lucas Casarotto Versa

Discente do curso de medicina
Universidade do Sul de Santa Catarina - Unisul
E-mail: wertherestavacerto@gmail.com

Douglas Vicente Balensiefer

Formação em medicina
Universidad Internacional Tres Fronteras - UNINTER
Pedro Juan Caballero, Amambay, Paraguay
E-mail: douglas_balensiefer@hotmail.com

Genilson Pereira Gurgel

Mestrado em gestão da qualidade em serviços de saúde
Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Lagoa Nova, Natal - RN
E-mail: genilsongurgel@hotmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4331-8484>

Lara Beatriz Cunha da Silva Paixão

Discente em Medicina
Faculdades Integradas Aparício Carvalho - FIMCA
Porto Velho- RO
E-mail: larabeatriz1901@gmail.com

RESUMO

A diabetes tipo 2 apresenta mecanismos patológicos semelhantes aos do Alzheimer, indicando uma correlação entre as duas condições. Este artigo busca apresentar os efeitos da diabetes mellitus tipo 2 no desenvolvimento do Alzheimer, enfatizando os mecanismos moleculares que correlacionam esses dois fatores. Este estudo é uma revisão narrativa qualitativa que visa apresentar de forma abrangente o tema “diabetes mellitus tipo 2 e a doença de Alzheimer na população idosa”. A pesquisa foi realizada nas bibliotecas virtuais PubMed, BVS e Scielo, usando palavras-chave e termos MeSH como “Diabetes Tipo 2”, “Doença de Alzheimer” e “Susceptibilidade a Doenças”. A pesquisa resultou em 252 artigos. Após várias etapas de análise e seleção, 8 artigos relevantes foram escolhidos para compor a revisão narrativa. A revisão aborda a relação entre Alzheimer e diabetes tipo 2, explorando fatores de risco, mecanismos moleculares comuns e o papel da glicose na função neural. A revisão



indica uma ligação entre diabetes tipo 2 e Alzheimer na população idosa, com mecanismos biológicos complexos conectando as duas condições. A pesquisa futura é incentivada para melhorar o cuidado do paciente.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2, Doença de Alzheimer, Degeneração Neural.

1 INTRODUÇÃO

A população mundial tem envelhecido e, segundo o Fundo de População das Nações Unidas, em 2050, de forma inédita, haverá maior número de idosos do que de crianças menores que 15 anos (UNFPA, 2012). Nesse sentido, a compreensão de doenças como a diabetes mellitus e o Alzheimer, que acometem, sobretudo, a população idosa, torna-se essencial para a manutenção da saúde das antigas e novas gerações.

No que diz respeito à doença de Alzheimer, ela foi descoberta em 1906 pelo patologista alemão Alois Alzheimer (ADI, 2023?), sendo classificada como uma condição neurodegenerativa de causas desconhecidas que pode ser expressa geneticamente (Brasil, 2023).

Nesse transtorno, que possui quatro estágios de progressão, proteínas mal metabolizadas se acumulam no cérebro, provocando a morte de neurônios e afetando áreas relacionadas ao processamento da memória, como o hipocampo e o córtex cerebral. Ademais, além de afetar o armazenamento de informações, o Alzheimer ocasiona a perda de funções ligadas à linguagem, ao raciocínio e ao pensamento abstrato (Brasil, 2023).

No mundo, 55 milhões de idosos são acometidos por demência (ADI, 2020), sendo o Alzheimer o tipo mais frequente, correspondendo a cerca de 50-75% dos casos (ADI, 2023?). Em adição a isso, existem estimativas de que 78 milhões de idosos serão acometidos pelo Alzheimer até 2030, indicando que a doença atingirá uma parcela populacional ainda maior na próxima década (ADI, 2020). Nesse sentido, as altas estatísticas sobre essa patologia colocam em evidência a necessidade de maiores descobertas sobre esse quadro neurodegenerativo, bem como da incorporação de novas ações preventivas para esse transtorno.

Além disso, a diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) possui mecanismos patológicos semelhantes aos da doença de Alzheimer, fato que indica correlação entre as duas condições (Lima; Moreira e Sakamoto-Hojo, 2021). Sob essa perspectiva, para agravamento dessa descoberta, a amplitude alcançada pela DMT2 na população mundial é de 537 milhões de pessoas (IDF, 2021).

Assim, as recentes evidências que correlacionam a diabetes mellitus tipo 2 e o desenvolvimento do Alzheimer mostram-se promissoras tanto na prevenção, quanto no esclarecimento da causalidade dessa doença, contribuindo para uma melhora do diagnóstico global observado na atualidade.

Dessa forma, o presente artigo busca apresentar os efeitos dos malefícios provenientes da diabetes mellitus (Lima; Moreira e Sakamoto-Hojo, 2021) para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, enfatizando os mecanismos moleculares que correlacionam esses dois fatores, tendo como base descobertas recentes da relação entre a diabetes mellitus tipo 2 e o surgimento do quadro de demência na velhice.

Nesse sentido, com a divulgação dos impactos da diabetes mellitus tipo 2 nos quadros neurodegenerativos, o meio social poderá ter maior autonomia sobre o seu estado de saúde, de forma a alcançar uma longevidade saudável e produtiva. (OMS, 1986)

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Evidenciar na literatura estudos que correlacionam a diabetes mellitus tipo 2 e a doença de Alzheimer.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Dissertar acerca da fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 2 e do Alzheimer;
- Descrever os fatores de risco para a diabetes mellitus tipo 2 e para a doença de Alzheimer;
- Descrever os principais mecanismos moleculares compartilhados entre as duas condições;
- Dissertar acerca da correlação entre glicose e função neural.

3 MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa, de abordagem qualitativa, cujo objetivo é apresentar, de forma abrangente, uma temática (Cordeiro *et al.*, 2007). Esse tipo de revisão, embora não apresente rigorosidade metodológica nem esgotamento das bases de dados, é de grande valia para a atualização teórica sobre um determinado tema, colocando em destaque ideias e conhecimentos pouco evidenciados nas discussões atuais (Noronha e Ferreira, 2000 *apud* Vosgerau e Romanowsk, 2014).

Outrossim, as bibliotecas virtuais utilizadas para a busca do tema “diabetes mellitus tipo 2 e a doença de Alzheimer na população idosa” foram PubMed, BVS e Scielo. Além disso, os descritores selecionados configuravam-se como palavras-chave ou foram retirados da lista de termos MeSH (Medical Subject Headings), muito utilizados na literatura médica. Os descritores e as palavras-chave utilizados estão detalhados na tabela abaixo.

Por fim, foi utilizado o recorte temporal dos últimos cinco anos e foram incluídos os idiomas inglês, espanhol e português. Além disso, artigos de texto incompleto, artigos pagos e artigos cujos objetivos diferissem da temática proposta nesta revisão narrativa foram excluídos.

Tabela 1 – Descritores e palavras-chave utilizadas para compor a estratégia de busca.

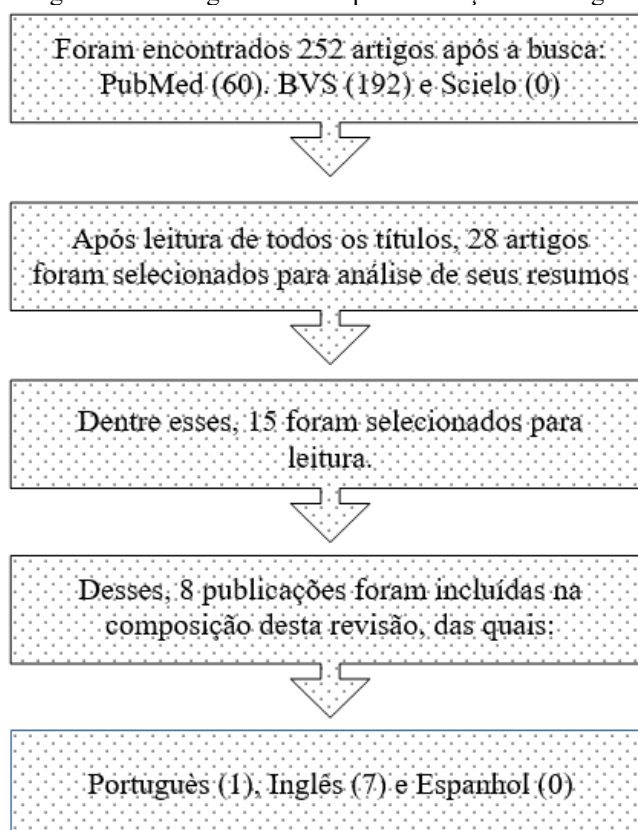
	Assuntos e sinônimos em inglês	Assuntos e sinônimos em português	Assuntos e sinônimos em espanhol
Assunto 1	“Diabetes Mellitus, Type 2” “Type 2 Diabetes”	“Diabetes Mellitus Tipo 2” “Diabetes Tipo 2”	“Diabetes Mellitus Tipo 2” “Diabetes Tipo 2”
Assunto 2	“Alzheimer Disease” “Alzheimer Dementia”	“Doença de Alzheimer” “Mal de Alzheimer”	“Enfermedad de Alzheimer” “Mal de Alzheimer”
Assunto 3	Aged Elderly	Idoso “População Idosa”	Anciano* Persona* de Edad
Assunto 4	“Disease Susceptibility” Diatheses	“Susceptibilidade a doenças” Diátese	“Susceptibilidad a Enfermedades” Diátesis

Fonte: Universidade Federal de Santa Catarina, 2023.

4 RESULTADOS

As buscas resultaram em 252 artigos. Após a leitura de todos os títulos, 28 artigos foram selecionados para a leitura de seus respectivos resumos. Ao final dessa análise, 15 publicações foram selecionadas e lidas na íntegra, das quais 8 foram incluídas para fins de elaboração desta revisão narrativa. Esses artigos foram selecionados por suas relevâncias para o tema e por suas qualidades metodológicas, sendo incluídos 7 estudos no idioma inglês e 1 no idioma português, conforme descrito pelo fluxograma abaixo.

Figura 1 – Fluxograma das etapas de seleção dos artigos



Fonte: Autoria própria.

Tabela 2 – Dados sobre os artigos selecionados, incluindo autor(es), título, objetivos, tipo de estudo e resultados.

Autor(es)	Título do artigo	Objetivos	Tipo de estudo	Resultados
Scheltens, P. <i>et al.</i>	Doença de Alzheimer	Dissertar acerca dos maiores avanços no campo da doença de Alzheimer	Revisão Narrativa	Identificaram-se tratamentos farmacológicos promissores para a doença de Alzheimer.
Michailidis, M. <i>et al.</i>	Doença de Alzheimer como diabetes tipo 3: mecanismos fisiopatológicos comuns entre a doença de Alzheimer e o diabetes tipo 2	Discutir as correlações compartilhadas entre doença de Alzheimer e diabetes mellitus tipo 2.	Revisão Sistemática	Identificou-se que a doença de Alzheimer é uma doença metabólica com fortes indícios de se configurar como uma diabetes do tipo 3.
Hamzé, P. <i>et al.</i>	Diabetes Mellitus Tipo 2 e Doença de Alzheimer: Mecanismos Moleculares Compartilhados e Potenciais Alvos Terapêuticos Comuns	Descrever as principais vias moleculares que correlacionam a diabetes mellitus tipo 2 e a doença de Alzheimer, com destaque à sinalização insulínica e do IGF-1 e a alguns marcadores do Alzheimer.	Revisão Narrativa	Identificou-se evidência experimental para a correlação entre diabetes mellitus tipo 2 e doença de Alzheimer.
Barone, E. <i>et al.</i>	A interação entre o estresse oxidativo, a resistência cerebral à insulina e a disfunção da AMPK contribuem para a neurodegeneração no diabetes tipo 2 e na doença de Alzheimer	Fornecer uma visão geral sobre os efeitos prejudiciais do estresse oxidativo sobre a sinalização da insulina e como essas alterações se relacionam com a desregulação da AMPK.	Revisão Narrativa	Identificou-se que os processos descritos estão estritamente ligados com os mecanismos moleculares do doença de Alzheimer.
Yonamin, C. I. <i>et al.</i>	Transporte e utilização de glicose no hipocampo: da neurofisiologia ao desenvolvimento de demência relacionado ao diabetes.	Dissertar acerca da interação entre diabetes e disfunções cognitivas, elucidar os mecanismos moleculares e fisiológicos subjacentes e identificar possíveis vias para intervenção terapêutica e para futuras pesquisas.	Revisão Narrativa	Identificou a complexa correlação entre diabetes e demência e a importância de explorar intervenções terapêuticas para mitigar os efeitos do diabetes na neurodegeneração.
Shen, Z. <i>et al.</i> , 2022	Perspectiva metabólica da disfunção astrocitária na doença de Alzheimer e nos cérebros com diabetes tipo 2	Investigar o papel da disfunção dos astrócitos na doença de Alzheimer e no diabetes mellitus tipo 2 e oferecer novos insights sobre os mecanismos comórbidos dessas duas doenças.	Revisão Narrativa	Identificou que a disfunção dos astrócitos está envolvida nos processos patofisiológicos da DA e do DM2 e discutiu o impacto da disfunção dos astrócitos em vários aspectos da função cerebral nessas doenças.
Oliveira, K. S. <i>et al.</i>	Avaliação do risco da doença de Alzheimer nos	Avaliar o risco de Alzheimer em pacientes idosos, com	Estudo de coorte	Identificou que idosos com maior risco de demência são usuários

	idosos com Diabetes Mellitus	diabetes mellitus tipo 2 em Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil.	retrospectivo	de Glibenclamida, fumantes, têm antecedentes familiares de transtornos psíquicos e possuem rendas familiares mais baixas.
Adachi, Y. <i>et al.</i>	A menor secreção de insulina está associada à atrofia do giro hipocampal e para-hipocampal em pacientes idosos com diabetes mellitus tipo 2	Avaliar a associação entre diabetes tipo 2 e atrofia do hipocampo e do giro para-hipocampal (HPGA), determinando seus os fatores de risco.	Estudo de coorte	Identificou que anormalidades na secreção insulínica têm fortes correlações com o fisiopatologia da Doença de Alzheimer.

Fonte: Autoria própria.

5 DISCUSSÃO

A doença de Alzheimer, a principal causa de demência em pessoas idosas, é uma doença neurodegenerativa, cujo progresso está associado à perda de neurônios, afetando o hipocampo e áreas neocorticais. Essa patologia também é caracterizada pela agregação extracelular de fibrilas insolúveis e peptídicas de β -amilóides ($A\beta$) e pela fosforilação e desestabilização da proteína tau, a qual se encontra associada aos microtúbulos e cuja agregação forma emaranhados neurofibrilares dentro dos neurônios. Ambas as lesões (de $A\beta$ e de proteínas tau) cumulam no mau funcionamento sináptico e neuronal, podendo gerar, a longo prazo, neurodegeneração mediante atrofia de áreas específicas do cérebro, sobretudo o córtex e o hipocampo. (Hamzé *et al.*, 2022)

Outrossim, evidências indicam que alterações fisiopatológicas na doença de Alzheimer podem ocorrer até 20 a 30 anos antes da manifestação dos sintomas clínicos. Devido à limitada informação sobre as fases iniciais do processo neurodegenerativo e ao fato de que o diagnóstico do Alzheimer geralmente ocorre em fases avançadas, há uma necessidade urgente de identificar os aspectos moleculares da doença que se iniciam nas fases pré-sintomáticas, a fim de que a condição possa ser detectada precocemente. (Barone, E. *et al.*, 2021)

Ademais, há duas variantes da doença: a forma familiar, que se manifesta precocemente, por volta dos 50 anos, devido a mutações genéticas dominantes que afetam a produção do peptídeo β -amilóide; e a forma esporádica, que ocorre em mais de 95% dos casos, geralmente se desenvolvendo após os 65 anos. (Hamzé *et al.*, 2022)

Nesse sentido, a forma esporádica da doença de Alzheimer é influenciada por fatores de risco genéticos e ambientais. Os mais significativos são o envelhecimento e a presença do alelo ApoE4, que atua na eliminação do peptídeo beta amilóide (Hamzé *et al.*, 2022). Além disso, o sexo feminino (Scheltens *et al.*, 2021) e fatores de risco cardiovasculares, como derrames, hipertensão mal controlada,

colesterol alto, obesidade e diabetes, são considerados potenciais fatores predisponentes. (Hamzé *et al.*, 2022)

Por outro lado, a diabetes mellitus, doença metabólica mais prevalente, é uma condição caracterizada por hiperglicemia crônica, promovida pela secreção insuficiente ou ação ineficaz da insulina (Hamzé *et al.*, 2022). Além disso, ela pode gerar o aumento da atividade do sistema imunológico e da neuroinflamação cerebral, uma característica típica da doença de Alzheimer, com a qual compartilha várias disfunções, incluindo a sinalização insulínica defeituosa, a resistência à insulina, a redução do volume do hipocampo e o declínio cognitivo acelerado. (Oliveira, K. S. *et al.*, 2021)

Além disso, a diabetes pode levar a sérias complicações a longo prazo, sendo muitas delas decorrentes de doenças que afetam pequenos (como retinopatia e nefropatia) ou grandes vasos sanguíneos (como doenças arteriais periféricas, eventos cardíacos e derrames), além de várias outras condições, como comprometimento cognitivo, depressão e doenças neurodegenerativas, com destaque, novamente, para a doença de Alzheimer. (Hamzé *et al.*, 2022)

Nesse sentido, existem duas variantes principais para a diabetes mellitus: o diabetes tipo 1, que representa 10% dos casos e que é causado pela destruição autoimune das células β pancreáticas, resultando em perda progressiva da secreção de insulina; e o diabetes tipo 2, responsável por 90% dos casos, que ocorre devido à resistência à insulina em tecidos como fígado, músculo e tecido adiposo. Nesse último caso, as células β tentam compensar a resistência à insulina aumentando em número e em secreção, mas eventualmente se esgotam e sofrem apoptose, levando à deficiência parcial de insulina e hiperglicemia subsequente. (Hamzé *et al.*, 2022)

Em adição a isso, a diabetes mellitus tipo 2 se desenvolve a partir da combinação de predisposições genéticas com diversos fatores ambientais de risco. Entre eles, estão o sedentarismo, a má alimentação, o estresse e a exposição a poluentes como bisfenóis, pesticidas e poluição atmosférica. (Hamzé *et al.*, 2022)

Em suma, a diabetes mellitus tipo 2 é uma doença metabólica marcada pela resistência à insulina, resultando em controle glicêmico prejudicado. Embora certos polimorfismos genéticos estejam associados ao desenvolvimento da diabetes mellitus tipo 2, fatores de risco como obesidade e sedentarismo são considerados mais relevantes para o desenvolvimento da condição, promovendo inflamação e estresse celular, que podem levar à resistência sistêmica à insulina (Barone, E. *et al.*, 2021).

No que diz respeito a esse hormônio, a insulina tem diversos efeitos no organismo: cognição, modulação da acetilcolina e da noradrenalina, expressão de genes relacionados à memória de longo prazo, regulação das sinapses, formação de dendritos; formação da junção pós-sináptica, proliferação de células gliais; manutenção e funcionamento dos oligodendrócitos, na regulação de sinapses

inibitórias por meio do recrutamento do neurotransmissor GABA (ácido gama-aminobutírico), dentre outras várias funcionalidades. (Hamzé *et al.*, 2022)

Acreditava-se que a origem da insulina no cérebro era periférica, no entanto, estudos demonstram a presença de RNAm expressantes de insulina no próprio órgão, indicando a produção de insulina, de forma independente, pelo cérebro (Michailidis *et al.*, 2022 e Hamzé *et al.*, 2022).

Dessa forma, quando os tecidos-alvo desse hormônio tornam-se a ele insensíveis, surge uma condição denominada resistência sistêmica à insulina, que pode atingir tecido adiposo, fígado e músculos. Semelhantemente, acredita-se esse processo ocorra no cérebro, devido à ativação das células gliais, sobretudo, astrócitos e micróglia, as quais promovem, a longo prazo, uma inflamação deletéria capaz de gerar danos neuronais progressivos. Esses danos são ocasionados, em parte, devido à sensibilidade cerebral à insulina, necessária para o transporte e metabolismo de glicose, bem como para a regulação de atividades de memória e de aprendizado em áreas como o hipocampo e o córtex. (Michailidis *et al.*, 2022)

Nessa perspectiva, o mecanismo fenotípico para o desenvolvimento da resistência insulínica consiste em (1) *up-regulation* (produção compensatória) de insulina de modo a suprir a menor captação celular de glicose, estado conhecido como pré-diabético e (2) na manutenção da resistência à insulina mediante o aumento da produção de glicose e a diminuição da produção endógena de insulina. (Hamzé *et al.*, 2022)

Ademais, a resistência periférica à insulina pode promover neuroinflamação ao gerar lipídios citotóxicos capazes de atravessar a barreira hematoencefálica. Nesse processo, células microgлияis induzidas por beta-amilóides são ativadas, promovendo a liberação de várias citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa e a interleucina-6, envolvida também na progressão do Alzheimer. (Michailidis *et al.*, 2022)

Nesse sentido, na doença de Alzheimer, os astrócitos, que são fundamentais para a regulação do equilíbrio excitatório-inibitório neuronal, para a função sináptica, para o aprendizado e para memória, podem contribuir para a neuroinflamação e para a formação de placas amilóides. Apesar disso, os astrócitos também têm um papel neuroprotetor ao manter a homeostase do glutamato e promover o acoplamento neurovascular. (Shen, Z. *et al.*, 2022)

Sob nova análise, a doença cerebrovascular pode afetar a cognição em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, tendo em vista que o estresse oxidativo e a hiperglicemia crônica podem prejudicar o endotélio vascular, causando aterosclerose e complicações vasculares, como o risco elevado de derrame isquêmico e de infartos cerebrais. Além disso, a hiperglicemia crônica, descrita anteriormente, também pode causar alterações na microvascularização cerebral, levando ao espessamento da membrana basal capilar cerebral, a mudanças na integridade das células musculares lisas vasculares e ao aumento da resistência microvascular. Essas alterações podem impactar a circulação e a função

cerebral, bem como a taxa de eliminação de metabólitos do cérebro. De outro modo, a diabetes mellitus tipo 2, pode afetar a depuração de A β mediada pelos vasos, levando ao acúmulo de A β no cérebro e, dessa forma, fazendo da doença cerebrovascular um elo comum entre DM2 e a doença de Alzheimer. (Michailidis *et al.*, 2022)

Sob outra perspectiva, o polipeptídeo amilóide das ilhotas (IAPP), ou amilina, é um hormônio que é secretado com a insulina pelas células β das ilhotas pancreáticas. Este hormônio tem várias funções, incluindo a indução da saciedade, a regulação do açúcar no sangue, a inibição da secreção de glucagon e o retardamento do esvaziamento gástrico. Assim como a insulina, os níveis de amilina são elevados em pacientes com resistência à insulina. (Michailidis *et al.*, 2022)

Nesse sentido, em pacientes com Alzheimer, observa-se a presença de receptores de amilina no cérebro, bem como a deposição de amilina. Além disso, as placas amilóides contêm armazenamentos de amilina e de placas mistas, contendo amilina e β -amilóides. Desse modo, há a indicação de que a amilina tem uma função relevante para a formação de mais amiloides no sistema nervoso central, sobretudo em condições de hiperamilinemia. Assim, a amilina une-se aos neurônios, possuindo a mesma toxicidade observada nos pâncreas de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, causando estresse oxidativo intracelular e respostas inflamatórias. (Michailidis *et al.*, 2022)

Esse estresse oxidativo também pode ser promovido pela resistência à insulina na DM2, levando à neurodegeneração na doença de Alzheimer. Sendo assim, o dano oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio à favor de formas muito reativas de oxigênio e de nitrogênio, resultando na oxidação de proteínas, lipídios e de DNA, causando danos funcionais às mitocôndrias e induzindo mutações genéticas no DNA e no RNA. Além disso, as formas reativas de oxigênio promovem a morte celular programada e a produção de citocinas pró-inflamatórias. Ademais, disfunção mitocondrial e a superprodução de espécies reativas de oxigênio têm um papel crucial no desenvolvimento da patologia do DM2, tendo em vista que, em situações de resistência insulínica, há um aumento nos produtos de reações oxidativas no sangue, no tecido adiposo, no cérebro, nos músculos e no fígado. Outrossim, o cérebro humano é muito sensível aos danos provenientes do estresse oxidativo, pois, embora constitua uma pequena fração do peso corporal total, consome mais de 20% do oxigênio total do corpo. Dessa forma, baixos níveis de antioxidantes, altos níveis de metais iônicos oxidantes e a presença de ácidos graxos poliinsaturados nas membranas celulares cerebrais, os quais têm susceptibilidade à hiperoxidação, tornam o cérebro ainda mais vulnerável a danos induzidos pelo estresse oxidativo. Embora haja a defesa de que a presença de β -amilóides precede o estresse oxidativo, muitas pesquisas apontam que o estresse oxidativo pode ser um precursor de proteína β -amilóides e de proteínas tau. Finalmente, o estresse oxidativo e a resistência à insulina podem levar, independentemente, ao acúmulo de proteínas β -amilóide e tau. (Michailidis *et al.*, 2022)

No que diz respeito à glicose, segundo Yonamini (*et al.*, 2023), o seu transporte de através da barreira hematoencefálica é mediado especializadas conhecidas como transportadores de glicose.

Ainda segundo Yonamini (*et al.*, 2023), esse processo envolve a barreira hematoencefálica, uma fronteira semipermeável altamente seletiva que regula a passagem de substâncias do sangue para o cérebro; transportadores de glicose, particularmente a família de transportadores GLUT; a difusão facilitada, em que a glicose é transportada de uma área de maior concentração (sangue) para uma área de menor concentração (células cerebrais), sem exigir gasto de energia; GLUT1, que permite que a glicose seja transportada para o cérebro, garantindo que uma quantidade adequada de glicose esteja disponível para o desempenho de funções neuronais; e transporte intracelular, que ocorre quando a glicose é captada pelos neurônios e por outras células cerebrais através da ação de vários transportadores GLUT, incluindo GLUT3 e GLUT4.

Além disso, a expressão reduzida e a translocação do transportador de glicose sensível à insulina GLUT4 em neurônios hipocámpais levam à neurociglicopenia e eventualmente à disfunção cognitiva, destacando o impacto do metabolismo alterado da glicose no cérebro. (Yonamini *et al.*, 2023)

Em adição a isso, segundo Adachi (*et al.*, 2021), pacientes com menor capacidade de secreção de insulina tendem a ter atrofia da porção interna do lobo temporal, incluindo hipocampo, amígdala e porção ventral do giro para-hipocámpal. A baixa concentração de insulina no plasma sanguíneo promove uma baixa concentração no líquido cefalorraquidiano, resultando em anomalias na sinalização de insulina e gerando síntese excessiva de beta-amilóides e de proteínas tau hiperfosforiladas, ambas características da doença de Alzheimer.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através desta revisão narrativa, foi possível observar uma relação significativa entre o diabetes mellitus tipo 2 e a doença de Alzheimer na população idosa. A prevalência de ambas as condições aumenta com a idade, e a presença de diabetes tipo 2 parece aumentar o risco de desenvolver a doença de Alzheimer.

Os mecanismos biológicos que ligam essas duas condições são complexos e envolvem múltiplas vias, incluindo resistência à insulina, neuroinflamação, estresse oxidativo e formação de placas amilóides. No entanto, ainda há muito a ser descoberto sobre esses processos e como eles interagem entre si.

Em suma, esta revisão destaca a importância de uma abordagem integrada no cuidado de pacientes idosos com diabetes tipo 2. Assim, futuras pesquisas devem continuar a explorar a relação entre essas duas condições, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e os desfechos da saúde para a crescente população idosa.



REFERÊNCIAS

ADACHI, Y., *et al.* Lower insulin secretion is associated with hippocampal and parahippocampal gyrus atrophy in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes investigation*, [s.l.], v. 12, n. 10, p. 1908–1913, maio 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33783982/>. Acesso em: 13 dez. 2023.

Alzheimer's Disease International. *Alzheimer's Disease*. Londres: ADI, 2023?. Disponível em: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/types-of-dementia/alzheimers-disease/>. Acesso em: 11 set. 2023.

Alzheimer's Disease International. *Dementia Statistics*. Londres: ADI, 2023?. Disponível em: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/types-of-dementia/alzheimers-disease/>. Acesso em: 13 set. 2023.

BARONE, E. *et al.* The interplay among oxidative stress, brain insulin resistance and AMPK dysfunction contribute to neurodegeneration in type 2 diabetes and Alzheimer disease. *Free radical biology & medicine*, [S.l.], v. 176, p.16–33, nov. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC34530075/>. Acesso em: 13 dez. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Saúde de A a Z: Doença de Alzheimer*. Brasília: Ministério da Saúde, 2020?. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer>. Acesso em: 12 set. 2023.

CORDEIRO, A. M. *et al.* Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Rev. Col. Bras. Cir.*, Rio de Janeiro, v. 34, n. 6, p. 428-431, dez. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rcbc/v34n6/11.pdf>. Acesso em: 12 dez. 2023.

Fundo de População das Nações Unidas (UNFPA). *Envelhecimento no Século XXI: Celebração e Desafio* [Internet]. Nova York (EUA): Fundo de População das Nações Unidas, 2012. Disponível em: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Envelhecimento+no+S%C3%A9culo+XXI%3A+Celebra%C3%A7%C3%A3o+e+Desafio+%5BInternet%5D>. Acesso em: 13 dez. 2023.

HAMZÉ, R. *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Shared Molecular Mechanisms and Potential Common Therapeutic Targets. *International journal of molecular sciences*, [s.l.], vol. 23, n. 23, p. 15287, dez. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9739879/>. Acesso em: 14 dez. 2023.

LIMA, J. E. B. F.; MOREIRA, N. C. S.; SAKAMOTO-HOJO, E. T. Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: From risk factors to oxidative stress, metabolic dysfunction, and hyperglycemia. *Mutation Research: Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, [S.l.], p. 874-875, dez. 2021. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1383-5718\(21\)00128-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1383-5718(21)00128-5). Acesso em: 13 dez. 2023.

MICHAILIDIS, M., *et al.* Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Common Pathophysiological Mechanisms between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. *International journal of molecular sciences*, [s.l.], v. 23, v. 5, p. 2687, fev. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8910482/> Acesso em: 13 dez. 2023.

NORONHA, D. P.; FERREIRA, S. M. S. P. Revisões de literatura. In: CAMPELLO, B. S.V. C.; CENDÓN, B. V.; KREMER, J. M. (Org.). *Fontes de informação para pesquisadores e profissionais*. Belo Horizonte: UFMG, 2000.



OLIVEIRA, K. S., *et al.* Avaliação do risco da doença de Alzheimer nos idosos com diabetes mellitus. *Enferm Foco*. [s.l.], v. 14, n. 4, p. 760-766, 2021. Disponível em: <http://revista.cofen.gov.br/index.php/enfermagem/article/view/4561/1226>. Acesso em: 13 dez. 2023.

Organização Mundial de Saúde. Carta de Ottawa sobre Promoção da Saúde. Geneva: OMS, 1986. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/carta_ottawa.pdf. Acesso em: 17 set. 2023.

SCHULTZ, P., *et al.* “Alzheimer’s disease”. *Lancet*, London, v. 397, n. 10284, p. 1577-1590, abr. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33667416>. Acesso em: 13 dez. 2023.

SHEN, Z., *et al.* Metabolic perspective of astrocyte dysfunction in Alzheimer's disease and type 2 diabetes brains. *Biomedicine & pharmacotherapy*, [s.l.], v.158, p. 114206, jan. 2023. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753-3322\(22\)01595-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753-3322(22)01595-5). Acesso em: 13 dez. 2023.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. Biblioteca Universitária. Biblioteca Central. Busca sistematizada em bases de dados. Florianópolis: BU/UFSC, 2023. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/224538>. Acesso em: 12 dez. 2023.

VOSGERAU, D. S. A. R.; ROMANOWSKI, J. P. Estudos de revisão: implicações conceituais e metodológicas. *Revista de Diálogo Educacional, Paraná*, v. 14, n. 41, p. 165-189, jan.-abr. 2014. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=189130424009>. Acesso em: 12 dez. 2023.

YONAMINE, C. Y., *et al.* Glucose Transport and Utilization in the Hippocampus: From Neurophysiology to Diabetes-Related Development of Dementia. *International journal of molecular sciences*, v. 24, n. 22, p. 16480, nov. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC38003671/>. Acesso em: 13 dez. 2023.