Novas bases terapêuticas na prevenção demencial baseadas na prevenção dos fatores de risco modificáveis**New therapeutic bases in demencial prevention based on the prevention of modified risk factors**

Recebimento dos originais: 28/08/2018

Aceitação para publicação: 30/09/2018

João Pedro Dantas Oliveira da Silva

Discente em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Rua Nossa Senhora de Fátima, 301, Maurício de Nassau, Caruaru- PE, Brasil.

E-mail: joao.pdos97@gmail.com

Wallery Gleysianne Ferreira de Brito

Discente em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Rua José Augustinho de Farias, 484, Boa Vista, Caruaru-PE, Brasil.

Email: wallerybrito@gmail.com

RESUMO

Introdução: A diabetes mellitus tipo 2 (DM2), é caracterizada pela resistência à insulina (RI). Correlações entre a DM2 e o Alzheimer, foram estabelecidas em prol da associação da RI nos neurônios hipocâmpais, por fatores pró-inflamatórios. Estudos revelam que a falha na sinalização pela insulina promove acúmulo de proteínas neurofibrilares que medeiam um quadro de Alzheimer. Essa correlação tem fundamental importância terapêutica posto que antidiabéticos podem apresentar efeito singular no tratamento do Alzheimer. Objetivo: Este trabalho buscou compreender a correlação entre diabetes mellitus e doença de Alzheimer e avaliar as novas bases terapêuticas para a prevenção demencial. Método: Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados PUBMED e Science Direct e das revistas American Society of Diabetes e Nature reviews e The Lancet, utilizando os descritores Doença de Alzheimer, Diabetes Mellitus e Resistência à Insulina. Resultado e discussão: Foram encontrados 1660 artigos, dos quais foram filtrados 701 em atualidade e posteriormente encontrados 12 por filtros de qualidade e adequação ao tema. Os artigos revisados evidenciaram que os receptores de insulina são expressos em todos os tipos de células no cérebro, além de atestar os efeitos da DM no córtex cerebral que levam à demência, como a atrofia cerebral. Além disso, vários fatores modificáveis como diabetes, hipertensão, depressão e hipercolesterolemia estão associados à riscos de injúrias cerebrais. Desse modo, terapias baseadas em fármacos para diabetes como inibidores da dipeptidil peptidase 4 (IDPP 4), análogos da glucagon-like peptide 1 (GLP 1) e o Inibidor triplo da GLP1/GIP/Glucagon, tem sido avaliadas para prevenção demencial. Conclusão: Embora ainda esteja em estudo as novas terapias baseadas em fármacos para diabetes, acredita-se que tal intervenção, bem como intervenções nos demais fatores de risco não modificáveis, possam trazer importantes impactos na prevenção e na progressão da doença de Alzheimer e outras demências.

Palavras chave: Doença de Alzheimer; Diabetes Mellitus; Resistência à Insulina.

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (DM2) is characterized by insulin resistance (IR). Correlations between DM2 and Alzheimer's were established in favor of the association of IR in hippocampal neurons with pro-inflammatory factors. Studies show that failure in insulin signaling promotes accumulation of neurofibrillary proteins that mediate Alzheimer's disease. This correlation have fundamental therapeutic importance in view of antidiabetics may have a unique effect in the treatment of Alzheimer's disease. **Objective:** This study aimed to understand the correlation between diabetes mellitus and Alzheimer's disease and to evaluate the new therapeutic bases for demential prevention. **METHODS:** A review of the literature was conducted in the PUBMED and Science Direct databases and the American Society of Diabetes and Nature reviews and The Lancet, using the descriptors Alzheimer's Disease, Diabetes Mellitus and Insulin Resistance. **Results and discussion:** A total of 1660 articles were found, of awchich 701 were currently filtered and 12 were subsequently found by filters of quality and appropriateness to the theme. The reviewed articles have shown that insulin receptors are expressed in all cell types in the brain, in addition to attesting the effects of DM on the cerebral cortex that lead to dementia, such as brain atrophy. In addition, various modifiable factors like diabetes, hypertension, depression and hypercholesterolemia are associated with the risk of brain injury. Thus, drug-based therapies for diabetes such as dipeptidyl peptidase 4 (IDPP 4) inhibitors, glucagon-like peptide 1 (GLP 1) analogues and the Triple Inhibitor of GLP1/GIP/Glucagon, have been evaluated for dementia prevention. **Conclusion:** Although new drug-based therapies for diabetes are still under study, it is believed that such intervention, as well as interventions in other non-modifiable risk factors, may have important impacts on prevention and progression of Alzheimer's disease, and other dementias.

Keywords: Alzheimer Disease; Diabetes Mellitus; Insulin Resistance.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva, irreversível que afeta diversas áreas do córtex cerebral e do hipocampo. É a principal causa demencial, com prevalência estimada de 10-30 % na população acima 65 anos, com uma incidência de 1-3%. Apresenta fase prodrômica longo, com duração aproximada de 20 anos e uma duração clínica média de 8-10 anos. O acúmulo de emaranhados de proteínas neurofibrilares é a base fisiopatológica da DA promovendo a neurodegeneração, relacionado a esse mecanismo a resistência à insulina (RI) tem se afirmado como importante fator de biosinalização através de fatores pró-inflamatórios como o TNF- α e IL-6, em neurônios hipocampais. (1,2)

Dessa forma o Diabetes Mellitus (DM) vem sendo cada vez mais importante para a compreensão do Alzheimer, bem como vem sendo alvo de intervenções terapêuticas direcionadas. Em vista do aumento de casos de DM no mundo, essa correlação tem trazido grande impacto para a comunidade científica. A Organização mundial da Saúde (OMS) estima que a elevação glicêmica é

o terceiro fator mais importante para mortalidade precoce, perdendo apenas para hipertensão arterial sistêmica (HAS) e tabagismo. É importante pontuar, ainda, que o Brasil é o quarto país com maior prevalência de DM no mundo. (3)

Desta forma, o objetivo do nosso estudo se pauta em compreender a correlação entre diabetes mellitus e doença de Alzheimer, desde os fatores de risco aos mecanismos fisiopatológicos, e reconhecer as novas bases terapêuticas para a prevenção demencial.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura utilizando-se das bases de dados do PUBMED e Science Direct e das revistas American Society of Diabetes e Nature reviews e The Lancet utilizando-se dos descritores Doença de Alzheimer, Diabetes Mellitus e Resistência à Insulina. Para a seleção foram utilizados os critérios: qualidade (qualis A1), atualidade (2015-2018) e adequação ao tema.

3 RESULTADOS

Foram encontrados 1660 resultados sendo filtrados nos últimos 5 anos resultando em 701 resultados, os quais foram selecionados conforme a qualidade e adequação ao tema, filtrando-se 23 estudos dos quais 12 foram selecionados como sendo os mais adequados para nosso estudo.

4 DISCUSSÃO

A resistência à insulina é o principal agente que medeia as modificações na cascata beta amiloide, que através das citocinas pró-inflamatórias: IL-6 e TNF-alfa, atuam a nível de hipocampo. A alteração metabotrópica sofrida pelos neurônios constituem uma reorganização na cascata beta amiloide, induzindo a seu acúmulo extra e intracelular, que em consonância à fosforilação da proteína Tau (agregante da tubulina), promove desestruturação citogenética e ambiente de toxicidade, causando uma involução do arcabouço celular e deposição das proteínas (beta amiloide e Tau) no conteúdo do líquido cérebrospinal.

Os receptores de insulina são expressos em todos os tipos de células no cérebro, ainda que existam variações entre a expressão dos receptores em diferentes regiões. A densidade desses receptores é maior no bulbo olfatório, hipotálamo, hipocampo, córtex cerebral, estriado e cerebelo. Em outra análise há uma expressão da GLUT 3 em todo o cérebro que atua no transporte de glicose para os neurônios. Existe, também, uma co-expressão da GLUT 4 em regiões de maior necessidade metabólica, como o hipocampo, relacionado ao aprendizado, afetando por isso regiões de domínio cognitivo. Tais teorias ajudam na compreensão fisiopatológica da DA, compreendendo

primariamente regiões de neocórtex parietal (sulco entorrinal, se estendendo para região hipocampal) e região frontal orbital primariamente, com evolução secundária para as demais áreas corticais.

Dessa forma, vários estudos já atestam os efeitos da DM no córtex cerebral que levam à demência sendo a atrofia a injúria cerebral mais bem estudada e definida, seguido das lacunas corticais, injúria microestrutural da substância branca, microsangramentos, espaço perivascular visível e microinfartos.

Dentre os fatores de risco não modificáveis a idade é o maior fator de risco para a DA e demência, além dele fatores genéticos como as alterações na apolipoproteína E, alelo $\epsilon 4$. Os fatores de risco modificáveis estão se tornando pauta em intervenções mais premeditadas contra estágios demenciais, mostrando que a prevenção é melhor do que o tratamento com doença de base instalada e dentre eles se encontram a DM e HAS, hipercolesterolemia, sedentarismo, isolamento social, obesidade, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, como AVC, infartos silenciosos e lesões cerebrais). Bem como tabagismo, alcoolismo, hábitos alimentares não saudáveis e depressão. (6, 8) É bem descrito ainda, que as relações entre os sexos é diferente, o declínio cognitivo e atrofia ocorrem mais rapidamente nas mulheres do que nos homens. (7)

O entrelaçamento fisiopatológico entre as comorbidades está cada vez mais em voga no cenário científico, devido a potencialidade terapêutica no que tange à prevenção demencial, com a utilização desde métodos simples com a modificação nos hábitos de vida, à fármacos moduladores da DM, arrefecendo a progressão demencial. (6) Para atuar nesse mecanismo, a comunidade acadêmica tem tentado intervir nos fatores de risco modificáveis da DM e do Alzheimer, como a obesidade, dislipidemias e sedentarismo, tendo em vista seu baixo custo e fácil aplicabilidade. Além disso medidas farmacológicas no controle da DM estão sendo propostas com foco na prevenção do Alzheimer como os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (IDPP 4), análogos da glucagon-like peptide 1 (GLP 1) e o Inibidor triplo da GLP1/GIP/Glucagon, ainda em teste. (9,10,11,12) As correlações podem ser observadas na tabela 1.

POSSIBILIDADES NA PREVENÇÃO DEMENCIAL BASEADA EM FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS		
Estudo	Objetivo	Resultados
YOSHIDA et al., 2018	Avaliar a eficácia do liraglutida na prevenção de demência em idosos com DM2.	Melhora de glicemia perfil lipídico e obesidade visceral. Atrofia de hipocampo e arteriosclerose não progrediram.
HAN et al., 2018	Avaliar o risco de demência em idosos utilizando inibidor de DPP4 x sulfonilureia.	Achados sugerem que Inibidor de DPP4 diminui risco de demência em comparação à sulfoniluréia.
KIM et al., 2018	Avaliar efeitos neuroprotetores do HM15211 em modelos de camundongos com Parkinson e modelos com DM.	Proteção contra morte neuronal dopaminérgica, redução de alfa sinucleína no estriado e diminuição de déficits motores. Reduziu citocinas inflamatórias, estresse oxidativo e Tau fosforilada em modelos diabéticos.
KIM et al., 2018	Avaliar a interação farmacológica entre HM15211 e HM12460A e os benefícios terapêuticos dessa associação.	A combinação reduziu HbA1c mais do que a monoterapia, bem como manteve os benefícios da perda de peso.

Tabela 1: Análise das terapias anti diabéticas na prevenção demencial.

5 CONCLUSÃO

Através da compreensão da correlação entre as patologias é possível atuar de forma não invasiva e inteligente na prevenção do Alzheimer, uma doença que ainda apresenta um grande desafio para a medicina. (8) O grande potencial terapêutico permeado pelo controle da DM e obesidade e sedentarismo são alvo de muitas pesquisas, tendo em vista a proeminente redução da morbidade e aumento da expectativa de vida. Desta forma, fármacos para diabetes estão sendo direcionados à prevenção do Alzheimer. (9,10,11,12)

REFERÊNCIAS

MASTERS, Colin L. et al. Alzheimer's disease. Nature Reviews Disease Primers, [s.l.], p.15056-1, 15 out. 2015. Springer Nature.

SCHELTENS, Philip et al. Alzheimer's disease. The Lancet, [s.l.], v. 388, n. 10043, p.505-517, jul. 2016. Elsevier BV.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. -- São Paulo : Editora Clannad, 2017.

ARNOLD, Steven E. et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nature Reviews Neurology*, [s.l.], v. 14, n. 3, p.168-181, 29 jan. 2018. Springer Nature.

BIESSELS, Geert Jan; DESPA, Florin. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*, [s.l.], v. 14, n. 10, p.591-604, 18 jul. 2018.

KIVIPELTO, Miia; MANGIALASCHE, Francesca; NGANDU, Tiia. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, [s.l.], v. 14, n. 11, p.653-666, 5 out. 2018. Springer Nature America, Inc. <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-018-0070-3>.

FERRETTI, Maria Teresa et al. Sex differences in Alzheimer disease — the gateway to precision medicine. *Nature Reviews Neurology*, [s.l.], v. 14, n. 8, p.457-469, 9 jul. 2018.

LIVINGSTON, Gill et al. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*, [s.l.], v. 390, n. 10113, p.2673-2734, dez. 2017.

YOSHIDA, Mami et al. Possibility of Liraglutide for Prevention of Dementia Progression in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes*, [s.l.], v. 67, n. 1, maio 2018.

HAN, Seung Jin et al. Lower Risk of Dementia in Elderly Patients Initiated on Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor vs. Sulfonylurea—A Population-Based Cohort Study. *Diabetes*, [s.l.], v. 67, n. 1, maio 2018.

KIM, Jeong A. et al. Neuroprotective Effects of HM15211, a Novel Long-Acting GLP-1/GIP/Glucagon Triple Agonist in the Neurodegenerative Disease Models. *Diabetes*, [s.l.], v. 67, n. 1, maio 2018.

KIM, Jung Kuk et al. Novel Combination of a Long-Acting GLP-1/GIP/Glucagon Triple Agonist (HM15211) and Once-Weekly Basal Insulin (HM12460a) Offers Improved Glucose Lowering and Weight Loss in a Diabetic Animal Model. *Diabetes*, [s.l.], v. 67, n. 1, maio 2018.