



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANDREIA CINARA BRANCO DIEGUES

Diabetes e o Processo de Envelhecimento
ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA VERÍSSIMO**

Março 2014

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	3
RESUMO/ PALAVRAS-CHAVE.....	4
INTRODUÇÃO	7
MÉTODOS	12
RESULTADOS/ DISCUSSÃO	14
CONCLUSÃO	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS

AGEs - Produtos Finais da Glicosilação Avançada

ANT - Adenina Nucleotídeo Translocase

DAC - Diacilglicerol

DCCT - Diabetes Control and Complications Trial

DM - Diabetes Mellitus

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

FPG - Glicemia em jejum

HTA – Hipertensão Arterial

MDA - Malonaldeído

NGSP - National Glycohemoglobin Standardization Program

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCK – Proteína Cinase C

RAGEs – Receptores dos Produtos Finais da Glicosilação Avançada

ROS – Espécies Reativas de Oxigénio

SDO – Superóxido Dismutase

TTGO - Teste de Tolerância à Glicose Oral

WHO - World Health Organization

RESUMO/ PALAVRAS-CHAVE

RESUMO

A Diabetes Mellitus é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia, sendo que o número de pessoas com diabetes tem vindo a aumentar ao longo dos anos em todo o Mundo. Esta síndrome tem várias consequências nefastas, implicando a promoção do envelhecimento. O envelhecimento é um processo multifactorial, dinâmico e progressivo associado à diminuição das funções globais do organismo.

Este artigo de revisão pretende esclarecer alguns dos mecanismos envolvidos no aceleração do processo de envelhecimento devido à Diabetes Mellitus.

A hiperglicemia associada à diabetes leva a lesões celulares promotoras do envelhecimento, através da formação de RAGEs, do incremento do stress oxidativo, que por sua vez conduz à peroxidação lipídica, à oxidação de proteínas e a lesões do DNA.

PALAVRAS CHAVE

Diabetes Mellitus; Envelhecimento; Stress Oxidativo; Glicosilação; Produtos Finais da Glicosilação Avançada; Espécies Reativas de Oxigénio.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a metabolic syndrome characterised by hyperglycaemia and over the years the affected population has increased significantly around the world. This disorder carries a number of ill consequences to diabetics, which accelerate the aging process.

Aging is a multifactorial, dynamic and progressive process associated with the decline of global function of the body.

This review article has the purpose to enlighten about the mechanisms that accelerate the aging process due to Diabetes Mellitus.

In diabetes, hyperglycaemia is the main reason for cellular damage, this causes accelerated aging through increased advanced glucose end products, oxidative damage, which leads to lipid peroxidation, protein oxidation and DNA damages.

KEY WORDS

Diabetes; Aging; Oxidative Stress; Glycation; Advanced Glycation end Products; Reactive Oxygen Species.

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma “síndrome metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por uma hiperglicemia crônica com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultantes da deficiência na secreção ou ação da insulina, ou de ambas”, segundo a American Diabetes Association (ADA), 2007 e a World Health Organization (WHO), 2006.

Pode ser classificada em Diabetes Mellitus tipo 1, que resulta da destruição autoimune das células β do pâncreas e tipo 2, onde se observa um aumento da resistência à insulina.

São vários os critérios de diagnóstico da diabetes, especificamente: (1) "a hemoglobina glicada $A1C \geq 6,5\%$ (o teste deve ser feito em laboratório utilizando-se o método do NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) certificado e padronizado pelo teste "DCCT" (Diabetes Control and Complications Trial); (2) a glicemia em jejum (FPG) ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), sendo o jejum definido como ausência de ingestão calórica por um período mínimo de 8 horas; (3) a glicemia plasmática pós-prandial de 2 horas ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) durante teste de TTGO (teste de tolerância à glicose oral), sendo que o teste deve ser feito de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), utilizando uma carga de glicose equivalente a 75g de glicose anidra dissolvida em água; e, por último, (4) em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, ou de crise hiperglicêmica, associados a glicemia plasmática ao acaso ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)." (ADA, 2007; WHO, 2006). [1]

Durante os últimos anos, o número de pessoas com Diabetes Mellitus tem vindo a aumentar em todo o Mundo, estimando-se que esta síndrome atinge 8,3% da população mundial, e 46% estão ainda por diagnosticar. Nos Estados Unidos da América, em 25,8 milhões de pessoas,

8,3% destes são diabéticos; sendo que 7 milhões ainda não foram diagnosticados. Em Portugal, a prevalência da diabetes também é elevada, encontrando-se dentro do grupo de países Europeus com elevada taxa de prevalência da diabetes. Estima-se que, em 2012, 12,9% da população portuguesa, correspondente a 7,8 milhões, entre os 20 e 79 anos tinha diabetes, estando 7,3% dos casos diagnosticados e 5,6% por diagnosticar. No que diz respeito às diferenças entre a prevalência no sexo feminino e masculino, pode afirmar-se que esta é mais frequente nos homens, sendo que em 2012, 10,6% dos diabéticos eram mulheres e 15,4% homens. Existe, também, uma grande ligação entre a prevalência da diabetes e o envelhecimento, atingindo maioritariamente o escalão etário dos 60 aos 79 anos. Apesar do aumento da prevalência da diabetes, a mortalidade devido a esta diminuiu, verificando-se uma diminuição do número de anos potenciais de vida perdida pela diabetes, nos últimos cinco anos. No entanto, esta é um importante factor de causa de morte, já que em 2012 se registaram 4867 mortes por Diabetes Mellitus, em Portugal; ano com o registo superior de óbitos por esta síndrome. [2, 3]

O envelhecimento é um processo multifactorial, dinâmico e progressivo associado à diminuição das funções celulares e fisiológicas e à acumulação gradual e irreversível de erros na integridade macromolecular das células, havendo alterações celulares quer ao nível do núcleo, citoplasma e membrana e, também, alterações no colagénio e elastina componentes da matriz extracelular. Este está, ainda, associado ao aumento da incidência de doenças degenerativas e à diminuição da capacidade de resposta ao stress. Além de que a função dos múltiplos tecidos, órgãos e aparelhos é afectada diferentemente, designadamente os tecidos elásticos dos sistemas circulatório, respiratório e pele têm um declínio mais acelerado em comparação com os tecidos nervosos.

Afectando, assim, todos os tecidos e os vários sistemas, torna-se árdua a resposta a perguntas do género, “Porque envelhecemos?” e “Como envelhecemos?”. [4, 5]

São várias as teorias que explicam o envelhecimento, abrangendo diversas causas para este fenómeno. As teorias do envelhecimento podem ser divididas em estocásticas que têm por base o conceito de que o envelhecimento é devido a um acumular de lesões sucessivas que culminam com a disfunção e morte celular envolvendo fenómenos de stress oxidativo e radicais livres, lesões e reparações do ácido desoxirribonucleico (DNA), disfunção mitocondrial e radiações. Por outro lado, as teorias deterministas, que se baseiam na genética para explicar o envelhecimento, integrando temas como mutações somáticas e genéticas, neuroimunoendócrinas e telomerasas. [6]

Envelhecimento é um termo difícil de definir e a idade do início deste, também, não é consensual. Para alguns autores estreia-se aos 23 anos, outros estabelecem os 30 anos como cut-off, afirmando que, depois desta idade, há uma diminuição em um por cento da função dos órgãos, outras dizem que o envelhecimento inicia-se logo desde o nascimento.

As características do envelhecimento variam de espécie para espécie e, também, entre os indivíduos da mesma espécie [7], estando as condições genéticas, doenças como a diabetes e hipertensão arterial (HTA), condições socioeconómicas, hábitos de vida, principalmente alimentação descuidada, abuso de substâncias psicoativas e álcool, tabagismo e sedentarismo, na base desta inconstância. Todos estes fatores determinam distintos modos de envelhecimento: o envelhecimento fisiológico, comum a todos e saudável, e o envelhecimento patológico, mediado por problemas de saúde que aceleram o processo. [8]

A DM tem sido apontada como causa de promoção do envelhecimento ao longo dos anos. No entanto, ainda não se compreende totalmente as reações bioquímicas que relacionam a hiperglicemia e o envelhecimento, tal como como as alterações morfofuncionais que estas

provocam nos tecidos. Foram propostos vários mecanismos, entre os quais um aumento da atividade da via dos polióis e do sorbitol e uma hiperatividade da proteína cinase C na presença de hiperglicemia, estando estes mecanismos estreitamente relacionados com o stress oxidativo. Devido à hiperglicemia nos diabéticos e ao aumento do stress oxidativo há, também, um aumento da acumulação dos produtos finais da glicosilação avançada (AGEs) e das lesões no DNA que aceleram o processo de envelhecimento. [9 - 11]

O objectivo deste artigo de revisão é explicar alguns dos processos com influência no fenómeno de envelhecimento, que ocorrem na Diabetes Mellitus.

MÉTODOS

Este trabalho teve por base a leitura de uma seriação de artigos, tendo sido a sua pesquisa realizada maioritariamente através da base de dados MEDLINE, todavia recorri, ainda, à base UpToDate. Nesta recolha de dados, foi usada a combinação de vários termos, que são considerados palavras - chave, tal como “Processo de Envelhecimento”, “Teorias do Envelhecimento”, “Diabetes e Envelhecimento”, “Diabetes Acelera o Processo de Envelhecimento”, “Diabetes e a Glicosilação” e “Diabetes e o Stress Oxidativo”.

Os artigos foram seleccionados em função da sua relevância, atualidade e, ainda, alguns artigos de data mais antiga, para comparação, inserindo-se artigos publicados entre o ano de 1991 e 2013, no entanto imperam os de data mais recente.

Referências bibliográficas complementares foram encontradas através da leitura atenta do parágrafo referente às referências dos inúmeros artigos pesquisados na base de dados.

Nenhuma língua foi excluída na pesquisa dos artigos.

RESULTADOS/ DISCUSSÃO

RESULTADOS / DISCUSSÃO

A diabetes Mellitus tem sido apontada como um precursor do aceleração do processo de envelhecimento fisiológico, no entanto este assunto ainda não está completamente esclarecido, havendo discordâncias entre vários cientistas. [9]

Esta síndrome que cursa com hiperglicemia está associada com uma diminuição no desenrolamento do DNA, com o aumento das ligações cruzadas com componentes, como o colagénio, da matriz extracelular, com aumento da rigidez das membranas dos capilares, com o aumento do stress oxidativo e aumento dos produtos finais da glicosilação avançada (ages).

São vários os sinais clínicos decorrentes da diabetes que nos levam a acreditar que há uma promoção do envelhecimento decorrente desta. O fenómeno de aterosclerose aumenta na diabetes, elevando conseqüentemente o risco de desenvolver enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica. Os níveis elevados de hiperglicemia estão, também, correlacionados proporcionalmente com a diminuição da memória. Sendo assim, é mais frequente o desenvolvimento de demências e o decréscimo da capacidade cognitiva. A diabetes tem igualmente conseqüências ao nível do sistema músculo esquelético, devido à oxidação das proteínas e interferências no transporte do cálcio, tal como de outros iões, aumentando o risco de fraturas. Similarmente, o sistema digestivo é afetado pela diabetes, estando aumentada a aptidão para a deslocação de bactérias, devido a alterações provocadas pela toxicidade da glicemia que aumenta a ativação de citocinas. Estas citocinas tem efeito negativo não só ao nível da parede intestinal aumentando a sua permeabilidade, tal como ao nível do músculo, dos eritrócitos, do sistema cardiovascular, do sistema imunitário e do sistema cognitivo.

Além disso, a diabetes associa-se a um acréscimo do risco de pessoas mais jovens desenvolverem síndromes do idoso, particularmente incontinência, instabilidade, imobilidade e diminuição das capacidades cognitivas. [12]

De seguida discutem-se dois dos que penso serem os grandes processos envolvidos nas consequências nefastas, expostas anteriormente, da diabetes.

STRESS OXIDATIVO

Já em 1966, Harman, pela primeira vez, referiu que o somatório dos danos nos vários componentes celulares provocados pela acumulação de radicais livres de oxigénio e a presença de stress oxidativo era um fator com influência no processo de envelhecimento. [4, 10]

O stress oxidativo é uma situação de desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de Oxigénio (ROS) e os mecanismos antioxidantes de defesa.

Os radicais livres de oxigénio são moléculas ou átomos com um eletrão desemparelhado, altamente instáveis e reativas.

São várias as espécies reativas de oxigénio (ROS), por exemplo radicais livres de oxigénio como o superóxido (O_2^-) e o hidroxilo (OH^\cdot) e o peróxido de hidrogénio (H_2O_2) potenciador da formação destes.

A formação de ROS ocorre maioritariamente na cadeia respiratória mitocondrial, mas também em outros organelos como retículo endoplasmático, lisossomas, peroxissomas e citosol. A maior parte do oxigénio é consumido pela cadeia de transporte de eletrões e apenas uma ínfima parte é transformada em ROS, dependendo da quantidade de substrato da respiração celular. Ao longo da cadeia mitocondrial transportadora de eletrões, fenómeno dependente de oxigénio, o transporte de eletrões, provenientes da oxidação do NADH e da redução da ubiquinona em NAD^+ , ao longo dos vários complexos é devido a um gradiente de prótons

proporcional ao fluxo de eletrões. Gradiente este necessário para a produção de energia sob a forma de ATP. No complexo I e III é onde ocorre a maioria da produção de superóxido. Um aumento do substrato, nomeadamente da glicose na diabetes e dos ácidos gordos gera um aumento de acetil-CoA e NADH mitocondrial, conseqüentemente há um aumento do gradiente de protões que inibe o transporte de eletrões no complexo III, o que leva a um aumento da semivida dos radicais livres intermediários da ubiquinona e, assim, à redução do oxigénio a superóxido. Esta molécula tem dificuldade em atravessar a membrana celular, pelo que se encontra em maior concentração na matriz mitocondrial, onde é primariamente produzida. O superóxido pode ser eliminado pela enzima Superóxido dismutase (SDO), produzindo-se peróxido de hidrogénio, que pelo contrário atravessa facilmente a membrana celular. O peróxido de hidrogénio é pouco reativo, no entanto em contacto com iões metálicos, principalmente o ferro, mas, também, o cobre, leva à formação de espécies muito reativas, tal como o hidroxilo. As ROS apresentam um papel benéfico e ao mesmo tempo prejudicial aos seres vivos. As células inflamatórias podem por exemplo usar o O_2^- e o H_2O_2 para eliminar bactérias e outros agentes patogénicos. Todavia, em concentrações elevadas danificam as células. [13-20]

São vários os mecanismos de defesa endógenos antioxidantes que previnem a formação de ROS, assinaladamente: (1) enzimas como a superóxido dismutase (dismutação do O_2^- em H_2O_2), a catálase (converte o H_2O_2 em H_2O e O_2) e a peroxidase glutatião (reduz o H_2O_2 a glutatião e H_2O); (2) moléculas que neutralizam os radicais polares, como a vitamina C, o glutatião e o ácido úrico; (3) moléculas que neutralizam radicais lipofílicos como a vitamina E, flavenóides, ácido α -lipóico e ubiquinol; (4) enzimas como a glutatião redutase e a dehidroascorbato redutase, responsáveis pela redução de determinadas moléculas oxidadas e a tioredoxina redutase que mantém os grupos tióis das proteínas; e, por último, (5) a glicose-6-fosfato desidrogenase que reconstitui o NADPH. Em suma, estas moléculas favorecem a

remoção dos danos moleculares causados pelas ROS e a reorganização da estrutura e da homeostasia celular. [6]

Apesar de vários processos descritos, a hiperglicemia é o primeiro responsável pela produção de ROS nos indivíduos com diabetes. Além disso, observou-se que em diabéticos tipo 2 há um decréscimo das capacidades antioxidantes, como a SOD, a catalase e a glutatíon redutase quando comparados com indivíduos não diabéticos.

O stress oxidativo secundário à hiperglicemia é um fenómeno que antecede as complicações mais tardias da diabetes. Este conduz a alterações ao nível dos lípidos, proteínas, DNA e vias celulares de sinalização.

Os lípidos são as moléculas mais susceptíveis às ROS. Observando-se que o OH^\cdot reage com os ácidos gordos insaturados da membrana lipídica, designando-se este processo de peroxidação lipídica. Este ciclo resulta na formação de hidroperóxidos que provocam a ruptura da membrana celular, comprometendo os componentes da estrutura da matriz celular, nomeadamente os proteoglicanos, colagénio e elastina, e lesões nas bases púricas e pirimídicas do DNA decorrentes da acumulação de malonaldeído (MDA). No envelhecimento fisiológico ao nível da pele há uma degeneração das fibras elásticas, especialmente elastina, diminuição do colagénio, aumento dos glicosaminoglicanos e um infiltrado inflamatório nas áreas perivasculares, fenómenos observados como consequências da peroxidação lipídica, logo deduz-se que o processo anterior acelera estas ocorrências e o envelhecimento.

As proteínas são também afetadas pelo O_2^\cdot e pelo OH^\cdot resultante da reação entre o H_2O_2 e metais como o ferro e o cobre, mas em menor percentagem. As proteínas desempenham um papel fundamental na regulação da estrutura celular, na sinalização celular e em vários processos enzimáticos celulares, como o metabolismo, em todo o organismo. As ROS reagem com as proteínas, havendo oxidação de grupos tióis e a formação de grupos carbonilo, o que conduz a uma falência no transporte de cálcio e de outros iões, provocando uma instabilidade

do gradiente iónico, que por sua vez, leva a ativações e desativações nos sistemas enzimáticos, levando a lesões celulares. Tem sido observada a acumulação crescente de grupos carbonilo em várias patologias, não só na Diabetes, como na doença de Alzheimer, na doença inflamatória intestinal e artrite. São vários os aminoácidos e proteínas susceptíveis de sofrerem oxidação, sendo que os mais frequentes são a oxidação da metionina, triptofano e cisteína. Similarmente observam-se grupos carbonilo derivados da oxidação em aminoácidos como a lisina, arginina, prolina e treonina. Identicamente a adenina nucleotídeo translocase (ANT) pode sofrer oxidação, estando a ANT carbonil relacionada com a atrofia das fibras musculares, acelerando portanto o processo normal de perda de massa muscular no idoso. A presença de grupos carbonilo é a modificação decorrente da oxidação das proteínas mais frequente e aquela que melhor caracteriza o envelhecimento proteico.

Sendo assim, a oxidação das proteínas acarreta várias consequências funcionais, como uma diminuição da capacidade antioxidante, a inativação catalítica e a perda de funções específicas, dependendo da proteína lesada.

No que diz respeito ao impacto do stress oxidativo no DNA, as ROS não reagem diretamente com o DNA, mas com os componentes essenciais à sua formação, as bases azotadas pirimidinas e purinas e as pentoses. Pensa-se que o DNA mitocondrial seja mais sensível à deterioração que o DNA nuclear. As espécies reativas interferem com as ligações do DNA, levando à formação de quebras simples ou duplas na cadeia e à modificação das bases, mas a principal implicação destas ocorre na alteração dos processos de reparação das lesões do DNA e na morte celular programada, devido à ribosilação da ADP-ribose polimerase. Estas lesões quando excedem a capacidade de reparo do DNA leva ao aparecimento de várias lesões celulares, decorrentes da expressão génica mutada. As lesões oxidativas do DNA estão correlacionadas com a evolução do cancro, de doenças degenerativas e do envelhecimento.

[18, 20-22]

A acumulação de ROS associada à hiperglicemia leva a uma diminuição do óxido nítrico (NO), que ativa a via dos polióis, observando-se a transformação de glicose em sorbitol e deste em frutose. Isto leva à formação de diacilglicerol (DAG) que ativa a proteína cinase C (PCK). Resulta, ainda, num aumento maior do processo de stress oxidativo, através da ativação da NADPH oxidase, da disfunção da cadeia mitocondrial de eletrões, da depleção da glutatíon redutase e de vitamina C. A PCK pode, também, ser resultado do aumento de AGEs que ocorre com a hiperglicemia.

A PCK é útil na regulação da permeabilidade vascular, na contractilidade, na proliferação celular, na angiogénese, na adesão leucocitária e na ação de outras citocinas.

Estas alterações levam à ativação do factor de transcrição pro-inflamatório NF-κB que por sua vez ativa outras citocinas como a interleucina 1 (IL1), o factor de crescimento insulina-like (IGF), fator de necrose tumoral (TNF), células moleculares de adesão vascular 1 (VCAM-1) e células moleculares de adesão intercelular 1 (ICAM-1). Todas estas citocinas influenciam transformações em diferentes órgãos, atuam, por exemplo, no mesênquima, mesângio e endotélio da parede vascular, levando a vários episódios de deterioração e multiplicação das células endoteliais da retina, do mesângio e do músculo liso da parede arterial e incremento da formação de colagénio ao nível do glomérulo renal. Consistindo a principal função das células do endotélio na normalização da permeabilidade e hemostase dos vasos, os fenómenos de stress oxidativo e a acumulação de AGEs provocam lesões trombogénicas. [23]

GLICOSILAÇÃO

A toxicidade da glicose tem variados efeitos prejudiciais que cursam com lesão tecidual, entre os quais se encaixa a aceleração do envelhecimento. Inúmeros mecanismos estão envolvidos, mas a glicosilação não enzimática destaca-se. A glicosilação envolve duas fases, uma precoce em que não há relação evidente com complicações da diabetes e uma fase tardia ou avançada

em que há a formação de produtos finais da glicosilação avançada (AGEs), os quais lesam os tecidos por ligação irreversível às proteínas. Os AGEs podem ter origem endógena ou exógena. Fontes exógenas, como a dieta rica em hidratos de carbono, lípidos e proteínas e o tabaco tem um grande impacto na fisiopatologia de várias doenças e, também, no envelhecimento. Neste texto daremos mais ênfase à origem endógena dos AGEs, a glicosilação não enzimática.

A glicosilação não enzimática é uma reação entre a glicose e grupos amina das proteínas. Esta reação resulta na formação de uma base de Schiff, sofrendo reajustes bioquímicos que originam cetoaminas, que constituem os produtos de Amadori ou produtos da glicosilação precoce que são compostos estáveis e que não se acumulam nos tecidos, como por exemplo a hemoglobina glicada (HbA1c). Contudo, em situações de hiperglicemia estes produtos devido a várias reações, nomeadamente fragmentação, oxidação, desidratação e condensação originam os produtos de Maillard ou AGEs. Esta última etapa é irreversível, dando-se principalmente em proteínas com grande semivida, como o colagénio, a elastina, a mioglobina, a mielina e a cristalina. Os AGEs podem também ter origem em reações de glicoxidação, logo o stress oxidativo também está envolvido na formação destes. Para além da glicose, também, compostos como α -oxo-carbonilo contribuem para a formação de múltiplos tipos de AGEs, entre outros a carboximetil lisina (CML), derivados do gliceraldeído (AGE-2) e glicolaldeído (AGE-3). Devido à glicosilação não enzimática de vários compostos intermediários da glicólise formam-se oxoaldeídos (metilglioxal, glioxal e 3-desoxiglicosona) que são altamente reativos. Além disso, nestas reações há a formação de peróxido de hidrogénio, o que aumenta o stress oxidativo, conjuntamente com a formação de AGEs.

Da mesma forma, têm sido identificados receptores para os produtos finais da glicosilação avançada (RAGEs) na superfície dos macrófagos, das células endoteliais, das células mesangiais, dos fibroblastos, das células do epitélio glomerular e dos neurónios. O papel

destes receptores não está completamente definido, não sabendo de que forma influencia as diferentes patologias. No entanto, alguns autores pensam que têm a capacidade de neutralizar e inibir determinados efeitos maléficos dos AGEs.

A acumulação de AGEs contribui para a lesão estrutural e funcional das proteínas.

No que diz respeito à ligação cruzada que estabelecem com as proteínas da matriz extracelular é de salientar as alterações funcionais de várias moléculas da matriz, nomeadamente o colagénio, tornando-o resistente à degradação enzimática pelas metaloproteínases, o que leva a alterações do sistema vascular, particularmente com o aumento da espessura da membrana basal e, naturalmente, estreitamento do lúmen arterial. Estas lesões são, ainda, agravadas pela formação de radicais livres ativados pelos AGEs produzidos através do LDL e do colagénio da parede vascular. Estas proteínas plasmáticas de semivida curta como o LDL e, também, as Imunoglobulinas G na presença de AGEs estabelecem ligações cruzadas com as proteínas da matriz celular, que são inamovíveis, formando assim centros de formação dos AGEs e de ligação de diversas proteínas plasmáticas. Outro efeito relevante é a diminuição dos proteoglicanos da membrana, o que conduz a um acréscimo da síntese da membrana basal e da matriz.

Em suma, os AGEs devido às ligações cruzadas com a matriz extracelular levam à acumulação de proteínas plasmáticas alteradas, à diminuição da degradação enzimática de compostos, como o colagénio, a alterações da estrutura da membrana e à diminuição do teor de proteoglicanos. Estas modificações traduzem-se por um espessamento da membrana e proliferação da matriz e, conseqüentemente um estreitamento do lúmen arterial. Estes fenómenos comprometem a função de vários órgãos, incluindo o coração e os vasos sanguíneos, são, também, precursores de fenómenos como a aterosclerose, que segundo alguns autores “está presente virtualmente em todos os idosos”.

Para além da degradação estrutural da matriz extra celular resultado da diminuição da deterioração enzimática, os AGEs levam conjuntamente ao aumento da síntese dos constituintes desta. Os AGEs podem ligar-se aos RAGEs existentes na superfície de várias moléculas, como descrito anteriormente, ativando diversas vias de sinalização celular, incluindo a proteína cinase C, tendo sido os efeitos desta ativação já discutidos anteriormente.

Em epítome, a acumulação de AGEs e a sua interação com os receptores das membranas celulares provocam danos extremamente graves, já que a lesão celular induz citocinas originadoras de respostas inflamatórias, vasoconstrição e expressão de genes pro-trombóticos, acontecimentos estes relacionados com a disfunção endotelial e aterosclerose.

A glicosilação não enzimática das proteínas acomete os ácidos nucleicos da parede vascular do doente diabético, levando a alterações genéticas, como a expressão de genes mutantes, a separação de filamentos de DNA, o decréscimo da reparação, replicação e transcrição do DNA. [24-32]

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

A compreensão do processo de envelhecimento está longe de estar esclarecida e de reunir consenso. No entanto, as inúmeras teorias já estudadas que tentam explicar este fenómeno, abordam vários fatores que interferem na promoção ou prevenção do envelhecimento.

A diabetes tem sido associado como causa de aceleração do referido processo.

Os AGEs e as consequências da acumulação destes aumentam com a idade e, conseqüentemente, aceleram o processo de envelhecimento, estando muitas das complicações da DM, como cataratas, hipertensão, aterosclerose, insuficiência renal, retinopatia e neuropatia associadas a pessoas idosas.

Por outro lado, a hiperglicemia está associada a um acréscimo do stress oxidativo devido à diminuição da capacidade antioxidante endógena, o que leva a um aumento de ROS, principalmente o superóxido e, por sua vez, à peroxidação dos lípidos, a mutações ao nível do DNA, e à inativação, desnaturação e polimerização das proteínas, o que leva a lesões celulares, ou seja, contribuem para a promoção do envelhecimento.

O aumento das ROS devido à hiperglicemia leva a lesão tecidual, e, conseqüentemente, ao envelhecimento, devido a mecanismos como o a ativação da via dos polióis, a ativação de citocinas como a CPK, a oxidação dos lípidos, proteínas e DNA e, também, ao aumento da formação de AGEs. Em conclusão, as ROS são um factor comum a todos os mecanismos que explicam de que formam a Diabetes Mellitus promove o envelhecimento.

Em suma, a diabetes engloba uma série de complicações que acometem vários órgãos, tal como rins, olho, nervos periféricos e sistema vascular. Além disso, a diabetes constitui uma das grandes causas de morte de hoje em dia, já que aumenta o risco de acidente vascular cerebral e doença coronária, e por sua vez, todas estas complicações influenciam o processo de envelhecimento. Estima-se que o organismo de uma pessoa diabética é cerca de dez anos

mais velho que a idade real do indivíduo. Sem falar que para além dos problemas de saúde a diabetes acarreta questões económicas, financeiras e sociais para a população, por isso é fulcral o controlo adequado da glicemia e da diabetes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADA - Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007; 30:S 42-47.
2. Gardete CL, Boavida JM, Fragoso de Almeida JP, Massano Cardoso S, Dores J, Sequeira Duarte J, et al. Diabetes: Factos e Números 2013 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. 11/2013.
3. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2007. American Diabetes Association – ADA, *Diabetes Care*. March 2008; vol 31, no 3.
4. Goldsmith TC. *An Introduction to Biological Aging Theory*. Azinet Press. 2012.
5. George E Taffet MD. Normal Aging. UpToDate. Jan 2, 2013.
6. Mota MP, Figueiredo PA, Duarte JA. Teorias Biológicas do Envelhecimento. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*. 2004; vol 4, no 1: 81-110.
7. Active Aging: A policy Framework. World Health Organization. Geneva: Author 2002.
8. Effects of Environment and Lifestyle on Aging (document on the internet). Available from: nemates.org/uky/300/Aging_Fall08_Lect23.pp.
9. Araki A, Ito H. Diabetes Mellitus and Geriatric Syndromes. *Geriatr Gerontol Int*. 2009; 9: 105-114.
10. Baynes JW. Role of Oxidative Stress in Development of Complications in Diabetes. *Diabetes*. 1991; 40: 405-412.
11. Brownlee M. Advanced Protein Glycosylation in Diabetes and Aging. *Annual Review of Medicine*. 1995; 46: 223-234.

12. Morley, JE. Diabetes and Aging: Epidemiologic Overview. *Clin Geriatr Med.* 2008; 24: 395-405.
13. Lagouge M, Larsson NG. The Role of Mitochondrial DNA Mutations and Free Radicals in Disease and Ageing. *Journal of Internal Medicine.* 2013, 273:529-543.
14. Harper ME, Bevilacqua L, Hagopian K, Weindruch R, Ramsey JJ. Ageing, Oxidative Stress, and Mitochondrial Uncoupling. *Acta Physiol Scand.* 2004, 182:321-331
15. Dlasková A, et al. Oxidative Stress Cause by Blocking of Mitochondrial Complex I H⁺ Pumping as Link in Aging/Disease Vicious Cycle. *The International Journal of Biochemistry e Cell Biology.* 2008, 40: 1792-1805.
16. Ferreira F, Ferreira R, Duarte JA. Stress Oxidativo e Dano Oxidativo Muscular Esquelético: Influência do Exercício Agudo Inabitual e do Treino Físico. *Rev Port Cien Desp.* 7(2) 257-275.
17. Lopes JP, Oliveira SM, Fortunato JS. Stress Oxidativo e seus Efeitos na Insulinorresistência e Disfunção das Células β -Pancreaticas: Relação com as Complicações da Diabetes Mellitus tipo 2. *Acta Med Port.* 2008, 21:293-302.
18. Frisard M, Ravussin E. Energy Metabolism and Oxidative Stress. *Endocrine.* February 2006, vol 29, no 1: 27-32.
19. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Crosstalk between Oxidative Stress and SIRT1: Impact on the Aging Process. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14: 3834-3859.
20. Xavier DJ. Influência da Hiperglicemia nos Níveis de Dano no DNA e na Expressão de Genes de Defesa ao Dano Oxidativo em Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2. (Dissertação de Mestrado). Universidade de São Paulo: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2008.

21. Marçal SL. Stress Oxidativo e Oxidação Proteica: Caracterização Estrutural da α -amilase. (Dissertação de Mestrado). Universidade de Aveiro: Departamento de Química, 2009.
22. Capote KR, Miranda EC. Estrés Oxidativo y Envejecimiento. Rev Cunana Invest Biomed. 1999, 18(2): 67-76.
23. Reis JS, Veloso CA, Mattos RT, Purish S, Nogueira-Machado JA. Estresse Oxidativo: Revisão da Sinalização Metabólica no Diabetes Tipo 1. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008, 52/7.
24. Esteves MC, Gonçalves AM, Caldeira JL. Glicosilação Avançada na Diabetes Mellitus: Génese das Complicações Tardias. Acta Médica Portuguesa. 2011;14:409-412.
25. Bakris GL, Bank AJ, Kass DA, Neutel JM, Preston RA, Oparil S. Advanced Glycation End-Product Cross-Link Breakers. AJH. 2004; 17: 23S-30S.
26. Fleming TH, Humpert PM, Nawroth PP, Bierhaus A. Reactive Metabolites and AGE/RAGE- Mediated Cellular Dysfunction Affect the Aging Process – A Mini-Review. Gerontology. 2011; 57: 435-443.
27. Nass N, Bartling B, Santos AN, Scheubel RJ, Borgermann J, Silber RE, et al. Advanced Glycation End Products, Diabetes and Ageing. Z Gerontol Geriat. 2007, 40:349-356.
28. Ramasamy R, Vannucci AJ, Shi DU Yan S, Herold K, Yan SF, Schmidt AM. Advanced Glycation End Products and RAGE: A Common Thread in Aging, Diabetes, Neurodegeneration, and Inflammation. Glycobiology. 2005, vol 15, no 7: 16R-28R.
29. Cárdenas-León M, Díaz-Díaz E, Arguelles-Medina R, Sánchez-Canales P, Díaz-Sánchez V, Larrea F. Glicación y Entrecruzamiento de Proteínas en la Patogénesis de

- la Diabetes y el Envejecimiento. Revista de Investigación Clínica. Noviembre - Diciembre 2009, vol 61, no6: 505-520.
30. Yan SF, D'Agati V, Schmidt AM, Ramasamy R. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE): A Formidable Force in the Pathogenesis of the Cardiovascular Complications of Diabetes and Aging. *Current Molecular Medicine*. 2007, 7: 699-710.
31. Kil IS, Lee JH, Shin AH, Park JW. Glycation-Induced Inactivation of NADP⁺ - Dependent Isocitrate Dehydrogenase: Implications for Diabetes and Aging. *Free Radical Biology & Medicine*. 2004, vol 37, no 1: 1765-1778.
32. Salminen A, Kaarniranta K. Glycolysis Links p53 Function With NF-kB Signaling: Impact on Cancer and Aging Process. *J Cell Physiol*. 2010, 224:1-6.