

# DOENÇA DE ALZHEIMER E DIABETES MELLITUS TIPO 2: QUAL A RELAÇÃO?

## ALZHEIMER'S DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2: WHAT IS THE RELATIONSHIP?

Anna Luiza Morais Santos<sup>1</sup>, Vanessa Gomes Fraga<sup>2</sup>, Carolina Antunes Magalhães<sup>3</sup>, Leonardo Cruz de Souza<sup>4</sup>, Karina Braga Gomes<sup>5</sup>

### RESUMO

**Fundamento:** a Doença de Alzheimer (DA) é o tipo mais comum de demência, sendo histologicamente caracterizada pela deposição de peptídeo  $\beta$ -amiloide, hiperfosforilação da proteína tau, neuroinflamação e perda neuronal, favorecida por diferentes mecanismos fisiopatológicos. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ocorre devido à resistência periférica à insulina e à insuficiência insulínica (em fases mais avançadas da doença). Dados epidemiológicos sugerem relação entre DA e DM2, embora os supostos mecanismos fisiopatológicos comuns dessa inter-relação sejam obscuros. **Objetivos:** revisar os principais mecanismos fisiopatológicos compartilhados pela DA e DM2. **Métodos:** foram pesquisados artigos de 2000 a 2017 nas bases de dados do Portal CAPES/MEC, utilizando as palavras-chave: doença de Alzheimer, diabetes mellitus tipo 2, lesão vascular, resistência à insulina e estresse oxidativo. **Resultados:** 127 publicações foram analisadas e 73 incluídas. Lesão endotelial, resistência à insulina e estresse oxidativo foram os aspectos fisiopatológicos mais importantes e comuns à DA e DM2. **Conclusão:** há indícios de relação entre DA e DM2, embora não esteja clara se a relação é causal. Consequentemente, há a necessidade de estudos mais aprofundados sobre marcadores e mecanismos relacionados, visando o desenvolvimento de programas de prevenção e intervenção nas duas doenças em conjunto.

**Palavras-chave:** Demência, Doença de Alzheimer, diabetes mellitus tipo 2, resistência à insulina, lesão vascular, estresse oxidativo.

### ABSTRACT

**Introduction:** Alzheimer's Disease (AD) is the most common type of dementia and is histologically characterized by deposition of  $\beta$ -amyloid peptide, hyperphosphorylation of tau protein, neuronal loss and neuroinflammation, favored by different pathophysiological mechanisms. The type 2 diabetes mellitus (T2DM) occurs due to peripheral insulin resistance and insulin insufficiency (in later stages of the disease). Epidemiological data suggest a relationship between AD and T2DM, although the supposed common pathophysiological mechanisms of this interrelation are obscure. **Objectives:** to review the main pathophysiological mechanisms possibly shared by AD and T2DM. **Methods:** articles were searched from 2000 to 2017 in the databases of Portal CAPES / MEC, using the key words: Alzheimer's disease, type 2 diabetes mellitus, vascular injury, insulin resistance and oxidative stress. **Results:** we selected 73 from 127 articles. Endothelial injury, insulin resistance and oxidative stress are pathophysiological aspects common to AD and T2DM. **Conclusion:** there is evidence of a relationship between AD and T2DM, although it is unclear whether the relation is causal. There is a need for more studies about markers and related mechanisms, aiming at the development of prevention and intervention programs in both diseases.

**Keywords:** Dementia, Alzheimer's disease, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, vascular injury, oxidative stress

<sup>1,2,3,5</sup>Farmacêutica Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

<sup>4</sup>Médico Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil;

**Endereço para correspondência:** Karina Braga Gomes Av. Antônio Carlos, 6627 - Pampulha CEP 31270-901, Belo Horizonte - MG, Brasil. Tel.: +55 31 3409-6895 / FAX: +55 31 3409-6895. E-mail: karinabgb@gmail.com

## INTRODUÇÃO

O número de indivíduos com algum tipo de demência no mundo tende a aumentar com o envelhecimento populacional<sup>1</sup>. Estima-se que em 2015, havia no mundo 47,5 milhões de pessoas com algum tipo de demência e projeções indicam que este número aumentará para 75,6 milhões em 2030<sup>2</sup>. No Brasil, a Doença de Alzheimer (DA) possui epidemiologia semelhante ao panorama mundial, representando a maioria dos casos de demência diagnosticados<sup>3</sup>. Dentre as demências, cerca de 60 e 70% dos casos ocorrem devido à DA<sup>4</sup>, condição neurodegenerativa e com grande variabilidade de sintomas. Trata-se de uma enfermidade progressiva, dividida clinicamente em três estágios: leve, moderado e avançado<sup>5</sup>. A DA é caracterizada pela perda neuronal nas regiões hipocámpais e perihipocámpais (incluindo córtex entorrinal e perirrinal), responsáveis principalmente por processar a memória episódica, e em regiões do córtex cerebral, responsáveis por diferentes funções cognitivas (linguagem, praxias, entre outras)<sup>6</sup>, devido ao acúmulo de placas senis compostas por peptídeos  $\beta$ -amiloides (A $\beta$ ) no meio extracelular e emaranhados neurofibrilares (ENF), que são caracteristicamente intracelulares<sup>7</sup>.

O principal modelo fisiopatológico explicativo da DA é descrito pela hipótese da cascata amiloide, em que a proteína precursora amiloide (APP) é sequencialmente clivada pelas enzimas  $\beta$  e  $\gamma$ -secretases<sup>8</sup>. Tal processamento amiloidogênico gera o peptídeo A $\beta$ , de tamanho variável entre 39-42 aminoácidos, que se deposita no parênquima cerebral, originando as placas senis<sup>9,10</sup>. A isoforma A $\beta$ 40 é mais abundante e mais facilmente eliminada; já a A $\beta$ 42, produzida em menor quantidade, é mais propensa à agregação. A deposição de A $\beta$  compromete as funções sinápticas, induz à morte neuronal<sup>11,12</sup> e afeta, principalmente, os neurônios colinérgicos<sup>13</sup>. Em condições normais, o A $\beta$  é degradado pela enzima degradadora de insulina (EDI), neprilisina, por processos de efluxo e influxo, sendo posteriormente fagocitado pela micróglia<sup>8,14</sup>. A APP é necessária para o desenvolvimento e reparação de lesões neuronais e pode ser clivada, também, pela

$\alpha$ -secretase, em um processamento não amiloidogênico, gerando o fragmento solúvel APP- $\alpha$ , que possui funções neurotróficas e neuroprotetoras<sup>11</sup>.

Considera-se que, associada à deposição amiloide, verifica-se também a formação de emaranhados neurofibrilares (ENF) compostos pela proteína tau anormalmente hiperfosforilada<sup>15</sup>. A Tau é uma proteína associada aos microtúbulos, localizada predominantemente nos axônios dos neurônios e possui a função de estabilizar os microtúbulos durante a polimerização da tubulina<sup>16</sup>. Quando hiperfosforilada, a proteína Tau torna-se propensa à agregação em fibras insolúveis e ENF, comprometendo a função neuronal pelo bloqueio de sinais elétricos. Além disso, há desestabilização e ruptura do citoesqueleto neuronal<sup>8</sup>. Ainda, a proteína Tau pode ser liberada no espaço extracelular, desencadeando o processo em outras células neuronais<sup>9</sup>.

Outro mecanismo provável envolve a disfunção mitocondrial. No envelhecimento, as funções mitocondriais diminuem até atingirem um limiar funcional, contribuindo para o desenvolvimento da DA na forma tardia<sup>17</sup>. A placa A $\beta$  contribui negativamente no funcionamento e estrutura das mitocôndrias e a própria disfunção mitocondrial promove amiloidose<sup>18</sup>. O comprometimento da cadeia respiratória mitocondrial leva ao estresse oxidativo, acumulando espécies reativas de oxigênio (ROS), elevando os níveis de óxido nítrico e diminuindo a produção de ATP. O peptídeo A $\beta$  interage com as proteínas mitocondriais, reduzindo a fosforilação oxidativa, aumentando a vulnerabilidade a outros componentes tóxicos, induzindo a mutações do DNA e alterando a homeostasia do cálcio, o que culmina com a apoptose e perturbação da dinâmica mitocondrial<sup>19</sup>. Não se pode ainda deixar de citar na fisiopatologia da DA a relação já conhecida entre o comprometimento da proteína tau e amiloide, uma vez que o peptídeo A $\beta$  modula fosfatases e cinasas envolvidas na hiperfosforilação de Tau<sup>20</sup>.

A neuroinflamação é outro componente relevante na fisiopatologia da DA. O A $\beta$  é um potente ativador da micróglia e a exposição prolongada a ele e aos mediadores inflamatórios pode ser responsá-

vel pelo comprometimento funcional persistente da micróglia observado nas placas senis<sup>21</sup>. Além disso, o processo neuroinflamatório crônico estabelecido compromete as funções mitocondriais<sup>22</sup> e acentua o processo de neurodegeneração. Certo comprometimento vascular é também observado na DA, caracterizado por hipoperfusão, que conduz à hipóxia e consequente disfunção metabólica. A deposição de A $\beta$  nas t $\acute{u}$ nica m $\acute{e}$ dia e advent $\acute{u}$ cia de art $\acute{e}$ rias causa micro hemorragias e hemorragias lobares, al $\acute{e}$ m de d $\acute{e}$ ficit cognitivo<sup>23</sup>.

Por sua vez, em 2015, havia 415 milh $\ddot{o}$ es de casos de diabetes no mundo e a estimativa  $\acute{e}$  que este n $\acute{u}$ mero alcance 642 milh $\ddot{o}$ es nos pr $\acute{o}$ ximos 20 anos<sup>24</sup>. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2)  $\acute{e}$  a forma mais comum de diabetes e sua fisiopatologia se baseia na resist $\acute{e}$ ncia perif $\acute{e}$ rica  $\acute{a}$  insulina end $\acute{o}$ gena associada a um defeito de secre $\mathring{c}$ o por esgotamento de c $\acute{e}$ lulas beta<sup>25</sup>. A resist $\acute{e}$ ncia perif $\acute{e}$ rica  $\acute{a}$  insulina end $\acute{o}$ gena  $\acute{e}$  caracterizada pela redu $\mathring{c}$ o da atividade da insulina na capta $\mathring{c}$ o de glicose pelas c $\acute{e}$ lulas-alvo, devido  $\acute{a}$  menor atividade dos receptores de insulina, levando  $\acute{a}$  inefici $\acute{e}$ ncia na transloca $\mathring{c}$ o da prote $\acute{i}$ na transportadora espec $\acute{i}$ fica para glicose (*glucose transporter - GLUT*)<sup>26</sup>. Como consequ $\acute{e}$ ncias, h $\acute{a}$  redu $\mathring{c}$ o na resposta dos tecidos perif $\acute{e}$ ricos, compensa $\mathring{c}$ o do aumento da gliconeog $\acute{e}$ nese e cetog $\acute{e}$ nese e maior ocorr $\acute{e}$ ncia de problemas metab $\acute{o}$ licos e cardiovasculares<sup>27</sup>. As principais complica $\mathring{c}$ oes envolvem a forma $\mathring{c}$ o de produtos finais da glica $\mathring{c}$ o avan $\mathring{c}$ ada (*advanced glycation end-products - AGEs*) com libera $\mathring{c}$ o das citocinas e fatores de crescimento pr $\acute{o}$ -inflamat $\acute{o}$ rios; gera $\mathring{c}$ o de ROS nas c $\acute{e}$ lulas endoteliais; atividade pr $\acute{o}$ -coagulante nas c $\acute{e}$ lulas endoteliais; prolifera $\mathring{c}$ o das c $\acute{e}$ lulas musculares lisas vasculares e s $\acute{i}$ ntese da matriz extracelular; e les $\acute{a}$ o vascular<sup>28</sup>.

Os fatores de risco associados ao diabetes t $\acute{e}$ m sido relacionados t $\acute{a}$ m b $\acute{e}$ m, em v $\acute{a}$ rios estudos observacionais, ao desenvolvimento de dem $\acute{e}$ ncia, como o estudo FINGER (*Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*). Trata-se de um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado, com dura $\mathring{c}$ o de 2 anos, que avaliou 1260

indiv $\acute{i}$ duos de 60 a 77 anos, numa abordagem multifatorial (dieta, exerc $\acute{i}$ cio, treinamento cognitivo e monitoramento de risco vascular), que visava conhecer os fatores de risco associados ao estilo de vida que pudessem predispor ao decl $\acute{i$ nio cognitivo em idosos da popula $\mathring{c}$ o em geral. Diferentemente dos outros estudos populacionais que se concentram na convers $\acute{a}$ o para dem $\acute{e}$ ncia, o estudo FINGER utilizou, principalmente, testes neuropsicol $\acute{o}$ gicos sens $\acute{i}$ veis para avaliar altera $\mathring{c}$ oes no desempenho cognitivo dos pacientes, acrescidos de exames bioqu $\acute{i}$ micos que evidenciam os fatores de risco cardiovascular (colesterol total, HDL-C, LDL-C e glicose) que, juntos, demonstraram os padr $\ddot{o}$ es de mudan $\mathring{c}$ a da popula $\mathring{c}$ o ao longo do tempo. Os resultados sugerem que programas de preven $\mathring{c}$ o de doen $\mathring{c}$ as cardiovasculares levaram a uma diminui $\mathring{c}$ o significativa de alguns fatores de risco e que uma interven $\mathring{c}$ o multifatorial poderia melhorar ou manter o funcionamento cognitivo em idosos em risco da popula $\mathring{c}$ o em geral<sup>29</sup>.

Desde o in $\acute{i}$ cio dos anos 2000, h $\acute{a}$  uma tend $\acute{e}$ ncia mundial de se considerar que o aumento do risco de dem $\acute{e}$ ncia, principalmente DA espor $\acute{a}$ dica, esteja relacionado ao comprometimento cardiovascular, sendo o diabetes mellitus um dos principais fatores de risco, chegando-se a uma linha de proposi $\mathring{c}$ o em que a DA seria considerada como o diabetes mellitus tipo 3, devido  $\acute{a}$  sua similaridade em rela $\mathring{c}$ o  $\acute{a}$ s anomalias histopatol $\acute{o}$ gicas, moleculares e bioqu $\acute{i}$ micas<sup>30</sup>. Entretanto, s $\acute{a}$ o necess $\acute{a}$ rios mais estudos que elucidem os mecanismos deste tipo de rela $\mathring{c}$ o<sup>31</sup>.  $\acute{E}$  interessante relatar que em alguns trabalhos h $\acute{a}$  a refer $\acute{e}$ ncia ao termo DM3, relativo a uma forma de diabetes presente na DA, que envolve seletivamente o c $\acute{e}$ rebro e tem caracter $\acute{i}$ sticas moleculares e bioqu $\acute{i}$ micas que se sobrep $\ddot{o}$ em tanto ao DM1 quanto para DM2 pela priva $\mathring{c}$ o de insulina no c $\acute{e}$ rebro<sup>30, 32-33</sup>.

Nesta revis $\acute{a}$ o narrativa, n $\acute{o}$ s objetivamos apresentar os estudos que discutem a rela $\mathring{c}$ o entre DA e diabetes mellitus, em especial o DM2, bem como as hip $\acute{o}$ teses fisiopatol $\acute{o}$ gicas para esta associa $\mathring{c}$ o.

## MÉTODO

A revisão foi baseada na busca por artigos ou livros, nacionais e internacionais, utilizando o Portal de Periódicos da CAPES/MEC, que reúne e disponibiliza produções científicas indexadas em diversas bases de dados e periódicos, como: PubMed, MedLine, LILACS, Cochrane, BIREME, SciELO e Nature. Os termos utilizados na busca foram: cognição, demência, doença de Alzheimer (epidemiologia, sintomas, fisiopatologia e tratamento), diabetes (epidemiologia, sintomas, fisiopatologia e tratamento), lesão vascular, resistência à insulina e estresse oxidativo, sendo utilizados isoladamente ou em conjunto e nos idiomas português, inglês e espanhol. Os critérios de inclusão aplicados foram: publicações entre os anos 2000 e 2016; trabalhos abordando aspectos epidemiológicos, sintomas, evolução, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento de DA e DM2; e trabalhos relacionando mecanismos comuns entre DA e DM2. Foram excluídas as publicações que não tratavam da possível relação DA e DM2, que não exibiam detalhamento fisiopatológico necessário, ou que foram desenvolvidas utilizando modelos animais. Após a pesquisa bibliográfica, as publicações foram analisadas e divididas em grupos de acordo com seu conteúdo (vide figura 1).

## RESULTADOS

Foram encontradas 116 publicações que foram divididas em quatro grupos: grupo 1<sup>11-10,12,14-17,20,23-28,36,46-54</sup> (n = 32), selecionados para a fundamentação teórica básica (fisiopatologia, complicações e fatores genéticos) sobre DA e DM2; grupo 2<sup>11,13,18-19,21-22,29-35,37-45,63-71</sup> (n = 31), relativos à existência da relação entre DA e DM2; e grupo 3<sup>42,45,55-62</sup> (n = 10), relativos à inexistência de relação entre DA e DM2. Foram excluídos 54 trabalhos por não atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos. Os grupos 2 e 3 compartilham de uma dissertação<sup>42</sup> que discute em teoria a provável relação entre DA e DM2, além de um estudo de revisão<sup>45</sup>.

Os trabalhos selecionados para o grupo 2 foram divididos em dois subgrupos: os de estudos epidemiológicos<sup>63-71</sup> (n = 9), elucidados na Tabela 1 e os

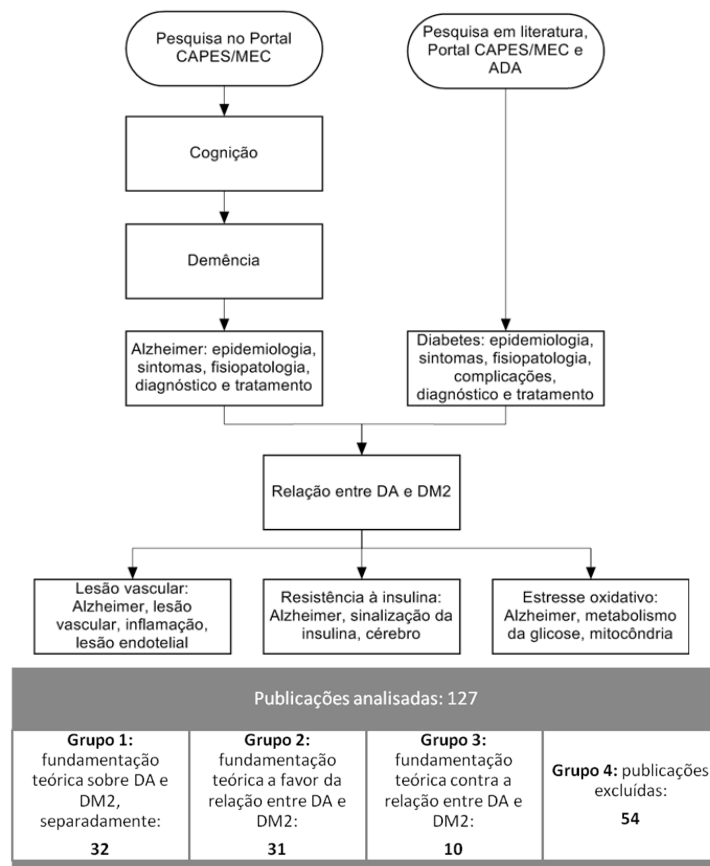


Figura 1 – Fluxograma para seleção dos artigos e classificação das publicações selecionadas. ADA: American Diabetes Association, DA: Doença de Alzheimer, DM2: diabetes mellitus tipo 2.

de revisão bibliográfica<sup>11,13,18-19,21-22,29-35,37-45</sup> (n = 22), citados na Tabela 2. Dentre os estudos epidemiológicos, os mais recorrentes são os do tipo caso-controle e coorte. Já nos artigos de revisão bibliográfica, têm-se como temas recorrentes aqueles que relacionam DA e DM2 à lesão vascular, resistência à insulina e estresse oxidativo, sendo que a maioria aborda a resistência à insulina como principal mecanismo. O grupo 3<sup>42,45,55-62</sup> engloba os trabalhos que negam a relação entre DA e DM2, sendo estudos epidemiológicos do tipo caso-controle e coorte.

## POSSÍVEIS MECANISMOS DE ASSOCIAÇÃO ENTRE DM2 E DA

### Lesão vascular

A geração de ROS promovida pela hiperglicemia crônica e pela deposição de A $\beta$  acarreta disfunção endotelial com lesão vascular e desregulação neurovascular, com liberação de fatores pró-inflamatórios<sup>34</sup>. A disfunção endotelial no cérebro gera lesões vasculares, que são possíveis complicações do DM2 e estão associadas à hipoperfusão,

Tabela 1 - Estudos epidemiológicos que investigaram a relação entre DA e DM2

Autor / Ano / Origem	Amostra	Resultados
Arvanitakis et al., 2004 (Estados Unidos da América) <sup>63</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 824 participantes</li> <li>• 127 DM2</li> <li>• Idade: &gt; 55 anos</li> <li>• Período: janeiro de 1994 a julho de 2003</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conclusão: DM2 pode estar associada a um aumento no risco de desenvolver DA e pode afetar a cognição de diferentes meios</li> </ul>
Ahtiluoto et al., 2010 (Finlândia) <sup>64</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 553 pessoas</li> <li>• Idade: &gt; 85 anos</li> <li>• Período: a partir de 01 de abril de 1991</li> <li>• Reexame nos sobreviventes em 1994, 1996, 1999 e 2001</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autópsias em 291 pessoas durante o acompanhamento (48% da amostragem)</li> <li>• DM2 no início do estudo dobrou a incidência de demência devido a DA e demência vascular com aumento da mortalidade</li> <li>• Pacientes idosos com diabetes desenvolveram maior patologia vascular, com risco aumentado de demência.</li> </ul>
Ferreira et al., 2014 (Brasil) <sup>65</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 DM2 sem controle glicêmico adequado</li> <li>• 68 controles</li> <li>• Idade: 50 a 65 anos</li> <li>• Estudo transversal</li> <li>• Análise da cognição por MEEM e teste do relógio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com DM2 apresentaram pior mobilidade funcional e desempenho cognitivo</li> <li>• Hiperglicemia é um fator agravante no desempenho de atividades que exijam funções mentais como atenção, orientação e memória de trabalho</li> </ul>
Huang et al., 2014 (Taiwan) <sup>66</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.000.000 de pessoas em um banco de dados</li> <li>• 71.433 DM2 pareados com 71.311 não diabéticos</li> <li>• Idade média: 55 anos</li> <li>• Período: janeiro de 1997 a dezembro de 2007</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objetivo do estudo: avaliar a ocorrência de DA</li> <li>• Conclusão: houve associação entre DM2 e DA</li> <li>• Fatores vasculares estão associados ao desenvolvimento de DA</li> </ul>
Lopes et al., 2013 (Brasil) <sup>67</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisão sistemática da literatura</li> <li>• Período: 2004 a 2011</li> <li>• 3.676 artigos analisados, sendo 19 incluídos</li> <li>• Critérios de inclusão: estudos do tipo caso-controle e coorte; amostras com indivíduos acima de 60 anos e com DM2; e estudos com funções cognitivas como variável de desfecho</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Funcionamento cognitivo prejudicado em estudos sobre DM2, principalmente funções executivas</li> <li>• DM2 pode contribuir para acelerar o processo de declínio cognitivo associado ou não a demências</li> <li>• Prevalência de depressão elevada em idosos com DM2</li> </ul>
Luchsinger et al., 2001 (Estados Unidos da América) <sup>68</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.262 participantes</li> <li>• Idade: ≥ 65 anos</li> <li>• Período: 1992 a 1997 com reavaliações anuais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Associação entre DA e DM2 é, aproximadamente, duas vezes maior em hispânicos e negros</li> <li>• Associação entre DA e DM2, mas não há diferença significativa</li> <li>• Afirma que pode haver relação entre DA e DM2, sendo necessárias ferramentas estatísticas mais eficazes</li> </ul>
Peila et al., 2002 (Hawaii - Estados Unidos da América) <sup>69</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2.574 homens</li> <li>• Idade: nascidos entre 1900 e 1919</li> <li>• Período: 1965 a 1996</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DM2 é um fator de risco para DA e demência vascular</li> <li>• A associação entre DA e DM2 é mais forte em pacientes carregadores do alelo ApoE ε4</li> </ul>
Tiehuis et al., 2008 (Holanda) <sup>70</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 98 DM2</li> <li>• 47 controles</li> <li>• Idade: 55 a 80 anos</li> <li>• Período: setembro de 2002 a novembro de 2004</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com DM2 obtiveram pior desempenho em testes neuropsicológicos</li> <li>• Pacientes com DM2 possuem menor volume cerebral</li> </ul>
Xu et al., 2007 (Suécia) <sup>71</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.173 participantes</li> <li>• Idade: ≥75 anos</li> <li>• Período: 9 anos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pré-diabetes está associado com aumento do risco de demência e DA.</li> <li>• Pré-diabetes pode interagir com hipertensão sistólica severa para multiplicar o risco de DA</li> </ul>

hipóxia, micro infartos, e neurodegeneração<sup>29, 31, 35</sup>. A presença de infarto cerebral, mesmo que pequeno, aumenta o risco de demência em até 20 vezes em indivíduos com lesões características da DA. Assim, o tratamento de fatores de risco vascular e promoção da alimentação saudável e atividade física poderiam potencialmente reduzir a inci-

dência de demência<sup>35</sup>. Porém, a crítica que poderia ser feita a esses estudos seria a de que os trabalhos que demonstraram que o manejo de fatores de risco cardiovascular reduz a incidência de demência não distinguiram a etiologia da demência, de modo que o impacto dessas medidas seja possivelmente maior na redução da demência vascular do



que da demência associada à DA.

Tabela 2 - Mecanismo proposto para a relação entre DA e DM2 em cada estudo.

Autor / Ano	Lesão vascular	Resistência à insulina	Estresse oxidativo
Almeida-Pitito et al., 2008 <sup>45</sup>		x	x
Benevento, 2011 <sup>18</sup>			x
Biessels GJ et al, 2006 <sup>31</sup>	x	x	x
Correia et al., 2012 <sup>11</sup>		x	x
de La Monte, 2012 <sup>33</sup>		x	x
de La Monte & Wands, 2008 <sup>30</sup>		x	
Domínguez et al., 2014 <sup>44</sup>	x	x	x
Formiga et al., 2014 <sup>41</sup>		x	x
Gonçalves, 2012 <sup>35</sup>	x		
Heneka et al., 2015 <sup>21</sup>	x		
Hoyer, 2004 <sup>37</sup>		x	
Kivipelto M et al, 2013 <sup>29</sup>	x	x	x
Kuljis & Salkovic-Petrisic, 2011 <sup>38</sup>	x	x	
Li et al., 2015 <sup>40</sup>		x	
Moreira et al., 2009 <sup>13</sup>		x	x
Muhammad et al., 2009 <sup>34</sup>	x		x
Salles, 2009 <sup>42</sup>		x	
Sims-Robinson et al., 2010 <sup>39</sup>		x	x
Schilling, 2016 <sup>32</sup>		x	
Tang et al., 2013 <sup>43</sup>	x	x	
Tillement et al., 2010 <sup>19</sup>			x
Tuppo & Arias, 2004 <sup>22</sup>	x		

### Resistência à insulina

Fisiologicamente, os neurônios são incapazes de sintetizar ou armazenar glicose e são dependentes de seu transporte através da barreira hematoencefálica, sendo esse processo mediado pelos transportadores do tipo GLUT<sup>36</sup>. No Sistema Nervoso Central (SNC), a insulina e o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e 2 (IGF-2) desempenham papéis críticos na regulação e manutenção da função cognitiva, sendo seus receptores expressos nos neurônios e nas células gliais. Níveis elevados destes hormônios são tipicamente encontrados em doenças neurodegenerativas, como na DA, possivelmente por um mecanismo compensatório à resistência<sup>30</sup>. Adicionalmente, a inibição do receptor neuronal de insulina provoca graves anomalias no metabolismo oxidativo, acompanhadas por distúrbios comportamentais<sup>37</sup>. A glicogênio-sintase-quinase 3 (GSK3) é uma enzima que regula o metabolismo da glicose por meio da ativação/inativação da enzima glicogênio sintase. A isoforma GSK3 $\beta$ , altamente expressa no SNC, é regulada principalmente pela ação da insulina, que a inativa. Em situações de resistência à insulina, a GSK3 é ativada, favorecendo a fosforilação da proteína tau e a clivagem amiloidogênica da APP<sup>11,37-39</sup>. A resistência ou deficiência de insulina pode levar ao aumento da produção de A $\beta$  e induzir danos mitocondriais devido ao estresse oxidativo<sup>40</sup>.

No cérebro, a insulina é responsável pelo favore-

cimento do aprendizado e da memória<sup>41</sup>. O aumento agudo de insulina periférica resulta diretamente no aumento da insulina no SNC, mas na hiperinsulinemia crônica, há a regulação negativa dos receptores de insulina, prejudicando sua utilização cerebral<sup>13</sup>. A EDI possui importante papel na degradação do excesso do peptídeo A $\beta$  e na DA está hipofuncionante, contribuindo para elevação dos níveis deste peptídeo. Pacientes com DA e DM2 têm predisposição genética à diminuição da EDI e, frequentemente, também apresentam hiperinsulinemia crônica causada pela resistência à insulina. Assim, a competição entre A $\beta$  e insulina pela enzima EDI culminaria na diminuição da degradação e consequente acúmulo de A $\beta$ , conduzindo à neurodegeneração<sup>32, 40, 42</sup>.

### Estresse oxidativo

O estresse oxidativo pode ser definido como um estado de desequilíbrio entre a produção de ROS e a capacidade antioxidante endógena. A geração aumentada de ROS no DM2 pode causar danos à via de sinalização da insulina e na sua internalização<sup>43</sup>. Além disso, os AGEs estimulam a produção de ROS e fatores pró-inflamatórios, envolvidos com disfunção mitocondrial e aceleração da deposição A $\beta$  no cérebro<sup>11, 39, 44</sup>. Os AGEs estão presentes em placas senis mesmo em estágios iniciais da DA<sup>45</sup> e possivelmente participam da progressão da DA<sup>11</sup>.

A alta demanda metabólica do SNC ocorre devido à alta diferenciação dos neurônios. Como a maior parte da energia dos neurônios é gerada pelo metabolismo oxidativo, esses dependem da função das mitocôndrias, sendo extremamente sensíveis a alterações na estrutura mitocondrial<sup>18</sup>. A disfunção mitocondrial está presente como fator correlacionado entre DA e DM2, uma vez que as mitocôndrias são uma das principais fontes de ROS e, consequentemente, altamente suscetíveis a danos oxidativos<sup>13,18</sup>. Além disso, o peptídeo A $\beta$  atravessa a membrana celular através da formação de poros. Na célula, liga-se a um transportador específico para alcançar as mitocôndrias<sup>19</sup>. A A $\beta$  pode atuar diretamente sobre as mitocôndrias ligando-se à álcool desidrogenase dentro desta organela, promovendo falha mitocondrial pelo aumento da permeabilidade da membrana da mitocôndria e a redução das atividades das enzimas envolvidas na respiração celular<sup>11</sup>. A modificação das propriedades da membrana neuronal pode afetar as mitocôndrias, que tendem a aumentar sua taxa de apoptose, contribuindo para a morte celular<sup>19</sup>. Todos os mecanismos responsáveis pelo estresse oxidativo participantes da fisio-

patologia da DA podem levar à deficiência de GLUT-1 e GLUT-3, o que poderia causar prejuízos na captação de glicose cerebral e contribuir para a neurodegeneração<sup>13</sup>.

## **METABOLISMO DE LIPÍDIOS, DM E DA**

No desenvolvimento da DA esporádica, foi observada a frequência diferencial de alelos que constituem o gene codificante da Apolipoproteína E (ApoE)<sup>46</sup>, que é uma glicoproteína polimórfica com 317 aminoácidos, sendo uma das principais proteínas existentes no plasma humano e o principal constituinte das lipoproteínas de alta densidade (HDL), sendo o fígado responsável pela produção de cerca de 75% da ApoE plasmática. O cérebro humano é o segundo local de maior produção desta glicoproteína, sendo sintetizada pelos astrócitos, micróglia e oligodendrócitos. É a principal apolipoproteína presente no cérebro e executa um papel importante no transporte de colesterol e fosfolípidos destes compartimentos gliais aos locais de regeneração da membrana neuronal e remielinação, assim como na regulação imunológica e na modulação do crescimento e diferenciação celular<sup>47</sup>.

Em humanos, observa-se polimorfismos no gene da ApoE, podendo originar isoformas que se distinguem por apenas um aminoácido a partir de três alelos:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  e  $\epsilon 4$ , os quais podem gerar seis diferentes genótipos:  $\epsilon 2/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$  e  $\epsilon 4/\epsilon 4$ . A frequência do alelo  $\epsilon 4$  ocorre em cerca de 12 a 15% da população geral e, em pacientes com DA, em aproximadamente 45%<sup>46</sup>. O alelo ApoE- $\epsilon 3$  promove maior proteção em relação a apoptose do que o ApoE- $\epsilon 4$ , pois liga-se à proteína Tau, reduzindo a sua taxa inicial de fosforilação e o consequente desenvolvimento de filamentos. Além disso, o alelo ApoE- $\epsilon 4$  aumenta consideravelmente a produção de A $\beta$  quando comparado ao alelo ApoE- $\epsilon 3$ . A síntese de ApoE pelos neurônios humanos em quantidades significativas parece atuar de forma compensatória para reduzir a neurodegeneração do sistema nervoso<sup>48</sup>.

Além do gene da ApoE, novos genes de risco para a DA foram identificados, sendo alguns deles intimamente associados ao metabolismo lipídico. Estes genes incluem o integrador de ponte 1 (BIN1), clusterina (CLU, também chamado de apolipoproteína J), transportador de cassetes A7 de ligação a ATP (ABCA7), receptor de disparo expresso em células mielóides 2 (TREM2) e proteína de montagem de clatrina de ligação de fosfatidilinositol (PICALM). O BIN1 está envolvido na endocitose e no tráfico de membrana através do fosfatidilinositol, além de modu-

lar o tráfico de APP nos neurônios, sendo expresso OK-também na micróglia, sugerindo um papel na fagocitose de A $\beta$ . CLU é uma lipoproteína primária de transporte de colesterol cerebral e pode ter similaridade com a ApoE. Já o ABCA7 está envolvido na homeostase lipídica e sua depleção promove o acúmulo de A $\beta$ . A proteína TREM2 regula a resposta microglial através de lipídios em torno das placas senis. E por fim, o PICALM desempenha papéis importantes na endocitose mediada por clatrina através da ligação ao fosfatidilinositol, sugerindo envolvimento no tráfico de APP<sup>49,50,51</sup>. Portanto, o metabolismo lipídico está envolvido na modulação dos níveis de A $\beta$ .

Além dos fatores genéticos descritos, sabe-se que níveis elevados de HDL-C foram associados a um menor risco de DA, enquanto que baixos níveis de HDL-C acompanham a hiperinsulinemia, que é um fator de risco para DA, podendo afetar a depuração amiloide no cérebro<sup>52</sup>. Além disso, maiores concentrações de LDL-C foram associadas a um maior risco de DA<sup>50</sup>, sendo que as dislipidemias estão fortemente associadas ao DM2.

O aumento do estresse oxidativo, que ocorre no DM2, pode se estender ao SNC especialmente por meio da peroxidação lipídica, já que o cérebro é altamente sensível ao estresse oxidativo, uma vez que consome cerca de 20 a 30% do oxigênio inspirado e contém altos níveis de ácidos graxos poliinsaturados<sup>53</sup>. Portanto, torna-se alvo de ataques de radicais livres, como as ROS, propagando o processo como um todo, afetando a bicamada fosfolipídica das células, incluindo neurônios, e promovendo perda de assimetria lipídica e apoptose<sup>54</sup>.

## **AUSÊNCIA DE RELAÇÃO ENTRE DM2 E DA**

Existem controvérsias na literatura acerca da existência de relação entre a DM2 e DA, que apontam a necessidade de melhor elucidação de mecanismos de causa e efeito. O maior complicante seria o fato de que pacientes com alterações cognitivas tendem a ter mais dificuldade em aderir às medidas necessárias para o bom controle glicêmico, com maior possibilidade de complicações crônicas do DM2<sup>45</sup>, sendo uma grande limitação em estudos transversais.

Há evidência de que a lentificação psicomotora pode ser considerado um preditor de DM2, mas aprendizado, memória e capacidade de solucionar problemas não são afetados pelo DM2<sup>55</sup>. Os resultados do estudo de Cosway *et al.*<sup>56</sup> com 38 indivíduos entre 40 e 75 anos de idade, sugerem que o maior tempo de diagnóstico de DM2

relaciona-se com pior desempenho cognitivo no grupo de paciente diabéticos. Entretanto, outros fatores relacionados com DM2, como doença macrovascular, hipertensão arterial e depressão podem contribuir mais para a perda cognitiva observada<sup>56</sup>. Há ainda evidência de associação entre o DM2 e alguns tipos de demência, especialmente demência vascular (DV); ressalte-se que, nesse mesmo estudo prospectivo, não foi possível verificar relação causal entre DM2 e DA<sup>57</sup>. Em estudo do tipo coorte publicado em 2006, concluiu-se que o DM2 não foi um fator de risco independente para DA, mas constituía fator de risco entre as pessoas com um risco inicial relativamente baixo para o desenvolvimento de DA, associado a outros fatores ambientais ou biológicos<sup>58</sup>. Além disso, outro estudo demonstrou não haver alterações cognitivas em pacientes idosos diabéticos e com tolerância à glicose diminuída em comparação aos controles da mesma faixa etária. Indivíduos com declínio cognitivo não diferiram dos controles em relação à presença de resistência à insulina<sup>42</sup>. Em outro estudo, publicado em 2013, foi evidenciado que indivíduos com DA são mais propensos a possuírem um histórico de diabetes como comorbidade quando comparados a controles, embora essa associação seja fraca<sup>59</sup>.

Com o objetivo de testar se a modulação do metabolismo neuronal de glicose poderia ter benefício clínico em pacientes com DA, foi proposta a utilização do fármaco hipoglicemiante rosiglitazona, pertencente à classe dos tiazolidinonas, entretanto os resultados não foram satisfatórios. Os ensaios clínicos sugerem que este princípio ativo não deve ser utilizado para o tratamento da DA, uma vez que não há evidências clínicas para tal<sup>60-61</sup>, nem um perfil de segurança adequado, sendo que todos os registros deste medicamento no Brasil foram cancelados desde 2010<sup>62</sup>. Dessa forma, os dados desse ensaio clínico não corroboram a associação fisiopatológica entre DA e DM.

## CONCLUSÃO

Estudos epidemiológicos mais robustos apontam para a hipótese de que DA e DM2 estão relacionados, uma vez que se baseiam na avaliação de um maior número de participantes com delineamentos prospectivos mais longos, o que favorece o acompanhamento de desfechos de doenças crônicas.

Evidências disponíveis atualmente apontam para a necessidade de estudos futuros que abordem mecanismos comuns entre DM2 e DA e esclareçam o tipo de relação existente entre estas doenças. Investigações *in vitro*

e *in vivo* são importantes na elucidação de mecanismos e conhecimento de potenciais alvos terapêuticos. Estudos observacionais, sobretudo prospectivos, são fundamentais para consolidação da hipótese de relação causal entre DM2 e DA. Sendo o DM2 tratável e com grandes chances de prevenção, talvez represente um ponto chave para intervenção e prevenção da DA, gerando diversos benefícios, sobretudo em um contexto de envelhecimento populacional. É válido ressaltar que o aprimoramento de medidas de manejo de DM2 e DA acarretará benefícios epidemiológicos, sociais e econômicos.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não há qualquer tipo de conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015. Londres: ADI, 2015, 82p.
2. Dementia. Suíça: World Health Organization. (última atualização 04/2016; citado em 05/2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>.
3. Arahamian I, Martinelli JE, Yassuda MS. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. Rev Bras Clin Med. 2009;7:27 - 35.
4. Demencia. Suíça: World Health Organization. (última atualização 04/2016; citado em 07/2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/>
5. Evolução da doença. São Paulo: Associação Brasileira de Alzheimer. (última atualização 2014; citado em 03/2016. Disponível em: <http://abraz.org.br/sobre-alzheimer/evolucao-da-doenca>
6. Lombroso P. Aprendizado e memória. Rev Bras Psiquiatr. 2004;26: 207-10.
7. Sereniki A, Vital MABF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. Rev Psiquiatr RS, 2008;30: 1-17.
8. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. Lancet. 2006;368:387-403.
9. Champion D, Pottier C, Nicolas G, Le Guennec K, Rovelet-Lecrux A. Alzheimer disease: modeling an A $\beta$ -centered biological network. Mol Psychiatry. 2016;21(7): 861-71.
10. Gu, Lei, Guo Zhefeng. Alzheimer A $\beta$ 42 and A $\beta$ 40 peptides form interlaced amyloid fibrils. Journal of Neurochemistry. 2013;126:305-311.
11. Correia SC, Santos RX, Carvalho C, Cardoso S, Candeias E, Santos MS et al. Insulin signaling, glucose metabolism and mitochondria: major players in Alzheimer's disease and diabetes interrelation. Brain Res. 2012;1441:64-78.
12. Ghiso J, Shayo M, Calero M, Ng D, Tomidokoro Y, Gandy S, Rostagno A, Frangione B. Systemic Catabolism of Alzheimer's A $\beta$  40 and A $\beta$  42. J. Biol. Chem. 2004;279: 45897-45908.
13. Moreira PI, Duarte, AI, Santos MS, Rego AC, Oliveira CR. An Integrative View of the Role of Oxidative Stress, Mitochondria and Insulin in Alzheimer's Disease. J. Alzheimer's Dis. 2009;16:741-61.
14. Menéndez SG, Pérez NP, Rodríguez JLL. Péptido beta amiloide, proteína tau y enfermedad de Alzheimer. Rev Cubana Invest Biomed. 2002;21:253-61.
15. Jack Jr CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers. Lancet Neurol. 2013;12(2):207-216.
16. Scholz T, Mandelkow Transport and diffusion of Tau protein in neurons. Cell Mol Life Sci. 2014; 71: 3139-50.
17. Cavalcanti JLS; Engelhardt E. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. Rev. Bras. Neurol. 2012; 48:21-29.
18. Benevento CE. Disfunção mitocondrial induzida por peptídeos beta-amilóide (dissertação). Campinas: UNICAMP, 2011, 83p.
19. Tillement L, Lecanu L, Papadopoulos V. Alzheimer's disease: effects of  $\beta$ -amyloid on mitochondria. Mitochondrion. 2011; 11:13-21.
20. Bloom GS. Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. JAMA Neurol. 2014;71(4):505-8.



21. Heneka MT, Carson MJ, Khoury JE, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14:388-05.
22. Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37:289-305.
23. Caramelli P, Barbosa MT. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? *Rev Bras Psiquiatr.* 2002;24:7 - 10.
24. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Bélgica: 2015, 142p.
25. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 1115 p.
26. Burtis C, Ashwood E, Bruns D. Tietz: Fundamentos da Química Clínica. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 984 p.
27. Brunton LL. et al. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. 2112 p.
28. Barbosa JHP, Oliveira SL, Seara LT. O papel dos Produtos Finais da Glicação Avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52:940-50.
29. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandub T, Lehtisalo J, Antikainen R et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress. *Alzheimer's & Dementia.* 2013;9: 657-665.
30. de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes - Evidence Reviewed. *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2:1101-13.
31. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006;5: 64-74.
32. Schilling, MA. Unraveling Alzheimer's: Making Sense of the Relationship between Diabetes and Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer's Dis.* 2016;51:961-77.
33. de la Monte SM. Brain Insulin Resistance and Deficiency as Therapeutic Targets in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2012;9:35-66.
34. Muhammad S, Bierhaus A, Schwaninger M. Reactive Oxygen Species in Diabetes-induced Vascular Damage, Stroke, and Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer's Dis.* 2009;16:775-85.
35. Gonçalves GS. Biomarcadores de lesão microvascular, de dislipidemia e micropartículas plaquetárias em idosos com e sem comprometimento cognitivo (tese). Belo Horizonte: UFMG, 2012, 162p.
36. Devraj K, Klinger ME, Myers RL, Mokashi A, Hawkins RA, Simpson IA. GLUT-1 Glucose Transporters in the Blood-brain Barrier: Differential Phosphorylation. *Journal of Neuroscience Research.* 2011;89(12):1913-1925.
37. Hoyer S. Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. *Eur J Pharmacol.* 2004;490:115-25.
38. Kujis RO, Salkovic-Petrisic M. Dementia, diabetes, Alzheimer's disease, and insulin resistance in the brain: progress, dilemmas, new opportunities, and a hypothesis to tackle intersecting epidemics. *J. Alzheimer's Dis.* 2011;25:29-41.
39. Sims-Robinson C, Kim B, Rosko A, Feldman EL. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology?. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:551-59.
40. Li X, Song D, Leng SX. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment. *Clin Interv Aging.* 2015;10:549-60.
41. Formiga F, Reñe R, Pérez-Maraver, M. Demencia y diabetes: ¿relación casual o causal?. *Med Clin.* 2015;144:176-80.
42. Salles RFN. Associação da demência com intolerância à glicose e diabetes mellitus em função da presença ou não da resistência insulínica e marcadores inflamatórios em idosos (dissertação). São Paulo: USP, 2009, 99p.
43. Tang J, Pei Y, Zhou G. When aging-onset diabetes is coming across with Alzheimer disease: comparable pathogenesis and therapy. *Exp Gerontol.* 2013;48:744-750.
44. Domínguez RO, Pagano MA, Marschoff ER, González SE, Reperro MG, Serra, JA. Alzheimer disease and cognitive impairment associated with diabetes mellitus type 2: associations and a hypothesis. *Neurologia.* 2014;29:567-72.
45. Almeida-Pittito B, Filho CMA, Cendoroglo MS. Déficit Cognitivo: mais uma Complicação do Diabetes Mellito?. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2008;52:1076-83.
46. Nussbaum RL, McInnes RR; Willard HF. Thompson & Thompson: Genética Médica. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 640 p.
47. Prado D, Cardoso IL. Apolipoproteína E e Doença de Alzheimer. *Rev Neurol.* 2013; 21(1):118-125.
48. Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nature Reviews Neuroscience.* 2009;10(5):333-344.
49. Sato N, Morishita R. The roles of lipid and glucose metabolism in modulation of  $\beta$ -amyloid, tau and neurodegeneration in the pathogenesis of Alzheimer disease. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2015; 7(199):1-9.
50. Schilling S, Tzourio C, Soumaré A, Kaffashian S, Dartigues J-F, Ancelin M-L et al. Differential associations of plasma lipids with incident dementia and dementia subtypes in the 3C Study: A longitudinal, population-based prospective cohort study. *PLOS Medicine.* 2017;14(3):1-17.
51. Proitsi P, Lupton MK, Velayudhan L, Newhouse S, Fogh I, Tsolaki M et al. Genetic Predisposition to Increased Blood Cholesterol and Triglyceride Lipid Levels and Risk of Alzheimer Disease: A Mendelian Randomization Analysis. *PLoS Med.* 2016. 11(9):1-15.
52. Reitz C, Tang M-X, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA. Association of Higher Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol in Elderly Individuals and Lower Risk of Late-Onset Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 2010; 67(12): 1491-1497.
53. Sultana R, Perluigi M, Butterfield A. Lipid Peroxidation Triggers Neurodegeneration: A Redox Proteomics View into the Alzheimer Disease Brain. *Free Radic Biol Med.* 2013;62: 157-169.
54. Swomley AM, Förster S, Keeney JT, Triplett J, Zhang Z, Sultana R, Butterfield A. Abeta, Oxidative Stress in Alzheimer Disease: Evidence Based on Proteomics Studies. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(8): 1248-1257.
55. Ryan CM, Geckle MO. Circumscribed cognitive dysfunction in middle-aged adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1486-93.
56. Cosway R, Strachan MWJ, Dougall A, Frier BM, Deary IJ. Cognitive function and information processing in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2001;18:803-10.
57. Hassing LB, Johansson B, Nilson SE, Berg S, Pedersen NL, Gatz M et al. Diabetes Mellitus Is a Risk Factor for Vascular Dementia, but Not for Alzheimer's Disease: A Population-Based Study of the Oldest Old. *Int Psychogeriatr.* 2002;14:239-48.
58. Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB, Au R, Green RC, Farrer LA et al. Diabetes Mellitus and Risk of Developing Alzheimer Disease: Results From the Framingham Study. *Arch Neurol.* 2006;11:1551-55.
59. Tolppanen AM, Lavikainen P, Solomon A, Kivipelto M, Uusitupa M, Soininen M et al. History of medically treated diabetes and risk of Alzheimer disease in a nationwide case-control study. *Diabetes Care.* 2013;7:2015-19.
60. Harrington C, Sawchak S, Chiang C, Davies J, Donovan C, Saunders AM et al. Rosiglitazone does not improve cognition or global function when used as adjunctive therapy to AChE inhibitors in mild-to-moderate Alzheimer's disease: two phase 3 studies. *Curr Alzheimer Res.* 2011;8(5):592-606.
61. Miller BW, Willett KC, Desilets AR. Rosiglitazone and pioglitazone for the treatment of Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother.* 2011;45(11):1416-24.
62. Avandia® (rosiglitazona): cancelamento do registro devido ao risco cardiovascular do medicamento. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (citado em 09/2010. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p\\_p\\_id=101\\_INSTANCE\\_FXrxp9qY7FbU&p\\_p\\_col\\_id=column-2&p\\_p\\_col\\_pos=1&p\\_p\\_col\\_count=2&\\_101\\_INSTANCE\\_FXrxp9qY7FbU\\_groupId=33868&\\_101\\_INSTANCE\\_FXrxp9qY7FbU\\_urlTitle=alerta-snvs-anvisa-nuvig-gfarm-n-04-de-29-de-setembro-de-2010&\\_101\\_INSTANCE\\_FXrxp9qY7FbU\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_INSTANCE\\_FXrxp9qY7FbU\\_assetEntryId=400778&\\_101\\_INSTANCE\\_FXrxp9qY7FbU\\_type=content](http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_FXrxp9qY7FbU&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_FXrxp9qY7FbU_groupId=33868&_101_INSTANCE_FXrxp9qY7FbU_urlTitle=alerta-snvs-anvisa-nuvig-gfarm-n-04-de-29-de-setembro-de-2010&_101_INSTANCE_FXrxp9qY7FbU_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_FXrxp9qY7FbU_assetEntryId=400778&_101_INSTANCE_FXrxp9qY7FbU_type=content)
63. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes Mellitus and Risk of Alzheimer Disease and Decline in Cognitive Function. *Arch Neurol.* 2004;61:661-66.
64. Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M, Solomon A, Tuomilehto J, Winblad B et al. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: A population-based neuropathologic study. *Neurology.* 2010;75:1195-02.
65. Ferreira MC, Tozatti J, Fachin SM, de Oliveira PP, dos Santos RF, da Silva MER. Redução da mobilidade funcional e da capacidade cognitiva no diabetes melito tipo 2. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2014;58:946-52.
66. Huang CC, Chung CM, Leu HB, Lin LY, Chiu CC, Hsu CY et al. Diabetes Mellitus and the Risk of Alzheimer's Disease: A Nationwide Population-Based Study. *PLoS One.* 2014;9:1-8.
67. Lopes RMF, do Nascimento RFL, Wendt GW, Argimon ILL. A diabetes mellitus causa deterioro cognitivo em idosos? Um estudo de revisão. *Av. Psicol. Latinoam.* 2013;31:131-39.
68. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea A, Mayeux. Diabetes Mellitus and risk of Alzheimer's Disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol.* 2001;154:635-41.
69. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 Diabetes, APOE Gene, and the Risk for Dementia and Related Pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Di-*

- abetes. 2002;51:1256-62.
70. Tiehuis AM, Vincken KL, van den Berg E, Hendrikse J, Manschot SM, Mali WPTM et al. Cerebral perfusion in relation to cognitive function and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:1321-26.
71. Xu W, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni, L. The Effect of Borderline Diabetes on the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease. *Diabetes*. 2007;56:211-16.