

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

VITÓRIA CALVO

DIABETES MELLITUS COMO FATOR DE RISCO PARA A DOENÇA DE
ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

BAURU

2020

VITÓRIA CALVO

DIABETES MELLITUS COMO FATOR DE RISCO PARA A DOENÇA DE
ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina - Centro Universitário
Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.^a Dra. Andréa Mendes
Figueiredo.

BAURU

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com
ISBD

C169d	<p>Calvo, Vitória</p> <p>Diabetes mellitus como fator de risco para doença de Alzheimer: uma revisão de literatura / Vitória Calvo. -- 2020. 40f. : il.</p> <p>Orientadora: Prof.^a Dra. Andréa Mendes Figueiredo</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. Doença de Alzheimer. 2. Diabetes mellitus. 3. Inflamação. 4. Estresse oxidativo. I. Figueiredo, Andréa Mendes. II. Título.</p>
-------	--

VITÓRIA CALVO

O DIABETES MELLITUS COMO FATOR DE RISCO PARA A DOENÇA DE
ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina - Centro Universitário
Sagrado Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof.^a Dra. Andréa Mendes Figueiredo (Orientadora)
Centro Universitário Sagrado Coração

Profa. Dra. Ana Carolina Polano Vivan
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho aos meus pais, com amor.

AGRADECIMENTOS

A *Deus*, por cada dia de vida, por ter me proporcionado a chance de chegar até aqui e por todas as bênçãos destinadas a mim.

Aos meus pais, *Edson* e *Rose*, por sempre acreditarem e insistirem no meu sonho e por estarem sempre ao meu lado torcendo e orando por mim.

Ao meu namorado, *Matheus*, por sempre apoiar as minhas decisões, acreditar em mim e me incentivar a ir cada vez mais longe.

À minha orientadora, *Prof. Dra. Andréa Mendes Figueiredo*, por toda paciência e dedicação para que esse trabalho fosse finalizado, além de todo apoio, incentivo e carinho.

À minha banca examinadora, *Prof. Dra. Ana Carolina Polano Vivan*, por aceitar fazer parte desse trabalho, por todo conhecimento compartilhado em todos esses anos e por todo carinho e apoio.

À Unisagrado e todo o corpo docente por proporcionarem a melhor formação acadêmica que eu poderia ter e por contribuírem ativamente para os conhecimentos adquiridos até aqui.

E ao meu avô, *Romeu (in memorian)*, que foi a minha inspiração para a realização desse trabalho.

*“E sabemos que todas as coisas cooperam para o bem daqueles que amam a Deus, daqueles que são chamados segundo o seu propósito.”
(Romanos 8:28)*

RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) se identifica como um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados pela hiperglicemia e falhas no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos como resultado da falha na secreção ou ação da insulina, podendo ser ambos. Como complicações o indivíduo pode apresentar, além da hiperglicemia, disfunções em vários órgãos como rins, olhos, coração e também nos vasos sanguíneos, sendo que no ano de 2019 haviam 463 milhões de pessoas portadoras correspondendo a 9,3% da população mundial. Já a Doença de Alzheimer (DA), descoberta em 1907 por Alois Alzheimer, é atualmente o tipo de demência mais comum nos países desenvolvidos. É uma doença neurodegenerativa caracterizada por ser progressiva e irreversível, e que acomete o sistema nervoso (SN) sendo responsável pela perda da memória e distúrbios cognitivos que prejudicam a qualidade de vida do portador. A doença acomete principalmente idosos, mas pode ocorrer desde a vida adulta. A alta prevalência da DA pode ser explicada pelo envelhecimento populacional com crescente expectativa de vida, tornando-a um grande desafio para a Saúde Pública. Isso acontece pois muitos pacientes não são diagnosticados, tornando a doença subnotificada, além de se tratar de uma doença que atualmente não possui cura. Dados de 2017 indicam que o número de portadores estava em aproximadamente 35,6 milhões a nível mundial. A patologia pode ocorrer a partir da presença de acúmulo de proteína beta-amilóide ou emaranhados neurofibrilares presentes no tecido cerebral, além de anormalidades no gene da apolipoproteína E. Alguns estudos demonstraram uma relação entre a DM e a DA demonstrando que a DM pode ser um fator de risco para o DA, sendo que alguns caracterizam o DA como sendo um tipo de “diabetes tipo 3”, além de observarem a presença de acúmulo de beta-amilóide em animais que possuíam um quadro induzido de diabetes. Além disso, as duas patologias possuem alterações semelhantes entre si, como o estresse oxidativo e a inflamação. Com isso, objetivou-se descrever a fisiopatologia tanto da DA quanto da DM, além de realizar um estudo de revisão de literatura a fim de descrever a possível relação do Diabetes Mellitus com a Doença de Alzheimer através de dados científicos já publicados em bases de dados online.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Diabetes Mellitus. Inflamação. Estresse Oxidativo.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) stands out for a group of metabolic disorders characterized by hyperglycemia and failure without metabolism of carbohydrates, proteins and lipids as a result of failure in the secretion and action of insulin, or both. As complications, the individual may present, in addition to hyperglycemia, dysfunctions in various organs such as kidneys, eyes, heart and also in blood vessels, and in 2019 there were 463 million people with diabetes, corresponding to 9.3% of the world population. Alzheimer's disease (AD), discovered in 1907 by Alois Alzheimer, is currently the most common type of dementia in developed countries. It is a neurodegenerative disease characterized by being progressive and irreversible that affects the nervous system, being responsible for the loss of memory and cognitive disorders that affect the quality of life of the patient, affecting most of the time in the elderly. The high prevalence of AD can be explained by the aging population with life expectancy, making it a major challenge for public health. This is because many patients are not diagnosed, making the disease underreported, in addition to being a disease that they currently do not have. 2017 data indicate that the number of carriers was approximately 35.6 million worldwide. The pathology can occur from the presence of accumulation of beta-amyloid protein or neurofibrillary tangles present in brain tissue, in addition to abnormalities in the apolipoprotein E gene. Some studies have demonstrated a relationship between DM and AD demonstrating that DM can be a risk factor for AD, with some characterizing AD as being a type of "type 3 diabetes", in addition to observing the presence of beta-amyloid accumulation in animals that had an induced condition of diabetes. In addition, the two independent pathologies change, such as oxidative stress and inflammation. Thus, the objective was to describe a pathophysiology of both AD and DM, in addition to conducting a study of the literature review in order to define a possible relationship between Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease through scientific data already published in databases connected.

Keywords: Diabetes Mellitus. Alzheimer's Disease. Inflammation. Oxidative stress.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Histologia das Ilhotas de Langerhans.....	17
Figura 2 - Ação da insulina e do glucagon.	19
Figura 3 - Fisiopatologia da Diabetes Mellitus tipo 1.....	20
Figura 4 - Fisiopatologia do Diabetes Mellitus tipo 2.....	21
Figura 5 - Critérios laboratoriais para diagnóstico da pré-diabetes e diabetes adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes.....	22
Figura 6 - Divisão do sistema nervoso.	24
Figura 7- Presença de peptídeo beta-amilóide.....	25
Figura 8 - Relação entre obesidade, DM2 e DA.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGES	Produtos finais de glicação avançada
APP	Proteína precursora amiloide
ATP	Adenosina trifosfato
DA	Doença de Alzheimer
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
ERNS	Espécies reativas de nitrogênio
EROS	Espécies reativas de oxigênio
GSK	Glicogênio sintase quinase
IAPP	Peptídeo ilhota amiloide
IGF	Fator de crescimento semelhante a insulina
IL	Interleucina
IRS	Substratos do receptor de insulina
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
RAGE	Receptores para produto final de glicação avançada
SN	Sistema nervoso
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
TNF	Fator de necrose tumoral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVOS GERAIS	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3 METODOLOGIA	15
4 REVISÃO DE LITERATURA	16
4.1 DIABETES MELLITUS (DM)	16
4.1.1 Pâncreas	16
4.1.2 Insulina	18
4.1.3 Glucagon	18
4.1.4 Fisiopatologia	19
4.1.4.1 <i>Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)</i>	19
4.1.4.2 <i>Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)</i>	20
4.2 DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)	22
4.2.1 Sistema Nervoso	23
4.2.2 Memória	24
4.2.3 Fisiopatologia	25
4.2.4 Diagnóstico	27
4.3 ESTUDOS QUE RELACIONARAM A DM E A DA	27
4.3.1 Processos semelhantes entre as patologias	30
4.3.1.1 <i>Estresse oxidativo</i>	30
4.3.1.2 <i>Inflamação</i>	31
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional decorrente da transição demográfica mundial ocasionou um aumento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), responsáveis por altas taxas de internações e óbitos, podendo ser ocasionadas por fatores de risco modificáveis como sedentarismo, alimentação inadequada, obesidade, hipertensão arterial, dislipidemias, tabagismo e alcoolismo. Entre as mais frequentes está o Diabetes Mellitus (DM) (PARANÁ, 2019; TOCANTINS, 2017).

O DM se caracteriza por um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados pela hiperglicemia e falhas no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos como resultado da falha na secreção e ação da insulina, ou ambos os casos. Como complicações o indivíduo pode apresentar, além da hiperglicemia, disfunções em vários órgãos como rins, olhos, coração e também nos vasos sanguíneos. Pode ser dividido em tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014; BRASIL, 2013; FRANCISCO *et al.*, 2010).

Em relação ao DM1 os principais sintomas associados são sede excessiva, fadiga, micção frequente, perda de peso, visão turva, polifagia, lenta cicatrização de feridas, perda do controle urinário, halitose, infecções frequentes e irritação, além de grande parte dos pacientes apresentar a cetoacidose diabética. O tratamento consiste na utilização de insulina, controle da dieta e prática de exercícios físicos. Já no DM2 as manifestações clínicas demoram a aparecer, mas o indivíduo pode apresentar poliúria, polidipsia e apresentar complicações infecciosas, além de alterações vasculares, ocasionando doença coronariana, oclusão de vasos, acidente vascular cerebral e doença renal. O tratamento consiste em mudanças nos hábitos de vida, ou seja, prática de exercícios físicos e alimentação adequada, sendo necessário, em alguns casos, a utilização de insulina (HALL;GUYTON, 2011; SOARES,2016).

De acordo com dados estatísticos da Federação Internacional do Diabetes, no ano de 2019 haviam 463 milhões de pessoas portadoras de diabetes correspondendo a 9,3% da população mundial, sendo que 16,5 milhões estão no Brasil. Alguns estudos estão citando e indicando a DM como um possível fator de risco para a Doença de Alzheimer (DA), que também é caracterizada por ser muito frequente na população, e por não possuir uma única causa definida

(INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION, 2019; MARTELLI, 2014; SAYEG, 2017a).

A DA, descoberta em 1907 por Alois Alzheimer, é atualmente o tipo de demência mais comum nos países desenvolvidos. É uma doença neurodegenerativa caracterizada por ser progressiva e irreversível, que acomete o sistema nervoso (SN) sendo responsável pela perda da memória e distúrbios cognitivos que prejudicam a qualidade de vida do portador acometendo na maioria das vezes os idosos. O SN é responsável por controlar e coordenar as funções dos outros sistemas do organismo, além de produzir respostas aos estímulos enviados a ele para organizar qual tarefa deverá ser executada (DANGELO; FATTINI, 2007; MCPHEE; GANONG, 2011).

Os sintomas do DA podem aparecer de forma leve (dificuldade em aprendizagem e memorização, desorientação, alteração de humor e de personalidade, aumento de ansiedade e agressividade), forma moderada (dificuldade em reconhecer pessoas e lugares, anomia, afasia e acalculia), forma grave (perda da capacidade social, alucinação e paranoia, necessidade de cuidados permanentes e perda de sensações). O tratamento consiste em utilização de medicamentos a fim de reduzir a degradação da acetilcolina e impedir a toxicidade de células cerebrais, além dos não farmacológicos utilizados para estimulação cognitiva (LUCAS; FREITAS; MONTEIRO, 2013; MCPHEE; GANONG, 2011).

A alta prevalência da DA pode ser explicada pelo envelhecimento populacional com crescente expectativa de vida, tornando-a um grande desafio para a Saúde Pública. Isso acontece pois muitos pacientes não são diagnosticados, tornando a doença subnotificada, além de se tratar de uma doença que atualmente não possui cura. Dados de 2017 indicam que no Brasil o número de portadores estava em aproximadamente 1,2 milhões de indivíduos, e de 35,6 milhões ao nível mundial, e que no ano de 2030 a perspectiva é de que a doença acometa 65,7 milhões de indivíduos. Como sintomas podem ocorrer diminuição de funções cognitivas e necessidade de acompanhamento médico frequente ocasionando gastos para os sistemas de saúde decorrente da morbimortalidade (SAYEG, 2017a; SAYEG, 2017b).

Embasado no envelhecimento populacional com o aumento das doenças crônicas como o diabetes, justifica-se esta revisão de literatura, a fim de buscar

conteúdos científicos que descrevam sua possível relação como fator de risco para a Doença de Alzheimer.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Descrever a possível relação do Diabetes Mellitus com a Doença de Alzheimer através de literatura científica já publica em bases de dados online.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Descrever a fisiopatologia do Diabetes Mellitus;
- ✓ Descrever a fisiopatologia da Doença de Alzheimer;
- ✓ Descrever estudos que indiquem a relação entre as duas patologias.

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo de revisão de literatura, por meio da utilização de artigos científicos, teses, dissertações e capítulos de livros publicados nas bases de dados eletrônicas: SCIELO, PUBMED, LILACS e BIREME no período de publicação entre os anos de 2010 à 2020. Foram selecionados artigos nos idiomas português, inglês e espanhol. Durante a pesquisa os descritores foram utilizados de forma livre e combinados, a fim de encontrar artigos que abordassem os dois temas discutidos. Os descritores utilizados foram: “Diabetes Mellitus”, “Doença de Alzheimer”, “Alzheimer”, “Relação entre Alzheimer e Diabetes Mellitus”. Por critérios de exclusão não foram analisados resumos e artigos incompletos.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 DIABETES MELLITUS (DM)

O DM é considerado um grupo de doenças crônicas multifatoriais e incuráveis, caracterizadas pela hiperglicemia com altos níveis de glicose, que resulta no desequilíbrio entre o uso de glicose pelos tecidos, liberação de glicose pelo fígado, produção e liberação de hormônios pancreáticos, da hipófise anterior e da suprarrenal (MADEIRO *et al.*, 2005; SBD, 2015).

Como tipos etiológicos mais frequentes tem-se o tipo 1 (DM1) e o tipo 2 (DM2). A DM1 é resultante da destruição das células β dentro das Ilhotas de Langerhans do pâncreas, acarretando em completa insuficiência de insulina relacionada a processos autoimunes. Já a DM2 é o tipo mais comum que pode evoluir de resistência para deficiência de insulina ocorrendo por uma falha secundária nas células β do pâncreas (HALL; GUYTON, 2011).

O principal efeito da ausência e resistência à insulina é o impedimento da captação eficiente de glicose e utilização pela maioria das células do organismo resultando na hiperglicemia e diminuição da utilização da mesma com consequente aumento de proteínas e lipídios. É de extrema importância o controle glicêmico pois a glicose é o único nutriente utilizado pelo encéfalo, retina e epitélio germinativo das gônadas em uma quantidade significativa para o suprimento de energia por esses tecidos. A hiperglicemia também pode ocasionar a desidratação celular, pois a mesma contribui para a pressão osmótica extracelular, além da redução de líquidos e eletrólitos dos tecidos (HALL; GUYTON, 2011).

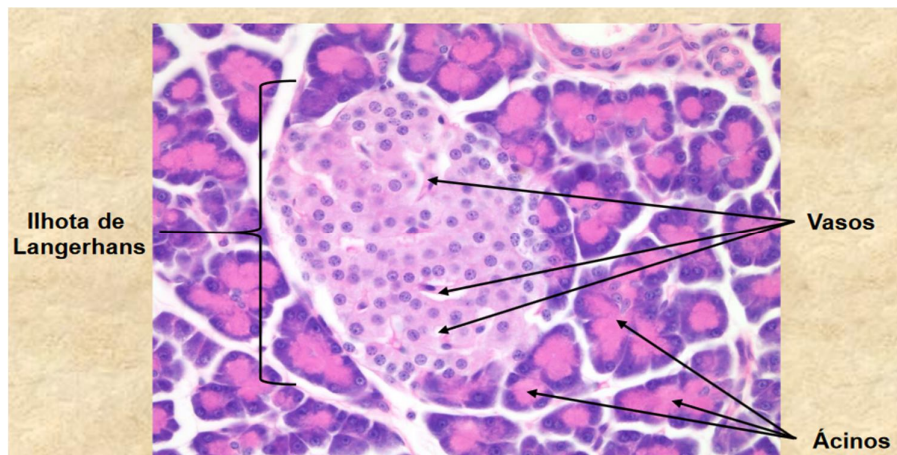
4.1.1 Pâncreas

É uma glândula localizada na região retroperitoneal e responsável pela secreção de insulina, sendo dividida anatomicamente em três partes principais: cabeça, corpo e cauda. A primeira parte (cabeça) encontra-se em contato com o duodeno (localizado no intestino delgado), e a última parte (cauda) com o hilo esplênico (onde são encontradas a artéria esplênica, vasos linfáticos e plexos nervosos do baço) e com a flexura cólica esquerda (localizado no colo transversal do intestino grosso) (ORIÁ; BRITO, 2016).

Possui duas regiões ativas: a parte exócrina constituída por células acinares distribuídas em forma de ácinos responsáveis pela síntese de enzimas digestivas inativas (amilase, protease, lipases e nucleases) que facilitam a digestão e são secretadas para o duodeno pelo ducto excretório chamado Canal de Wirsung e a parte endócrina, constituída pelas Ilhotas de Langerhans que são responsáveis pela síntese de hormônios como a insulina e o glucagon e também pela estimulação de alguns processos digestivos (KUMAR et al., 2010; ORIÁ; BRITO, 2016).

Existem cerca de 1 a 2 milhões de ilhotas de Langerhans que correspondem à 2% da massa pancreática e se distribuem pela região parenquimal do órgão, sendo constituídas por quatro tipos de células com diferentes estruturas: alfa, beta, delta e polipeptídeo pancreático. Neurologicamente são inervadas pelo sistema nervoso autônomo, a secreção da insulina é estimulada pelas fibras vagais e a inibição por fibras simpáticas (ORIÁ; BRITO, 2016).

Figura 1- Histologia das Ilhotas de Langerhans.



FONTE: (OLIVER; JAMUR; BARREIRA, 2017)

As células beta constituem aproximadamente 60% das células da ilhota e são responsáveis pela secreção da insulina. As células alfa correspondem a aproximadamente 25% da ilhota e são responsáveis por secretar glucagon que oferece um efeito contrário ao da insulina, sendo responsável pela saída de glicose das células para aumentar a quantidade de glicose na corrente sanguínea. As células delta correspondem a 10% da ilhota e secretam somatostatina responsável por controlar a liberação de insulina e glucagon (HALL; GUYTON, 2011; KUMAR et al., 2010; ORIÁ; BRITO, 2016).

4.1.2 Insulina

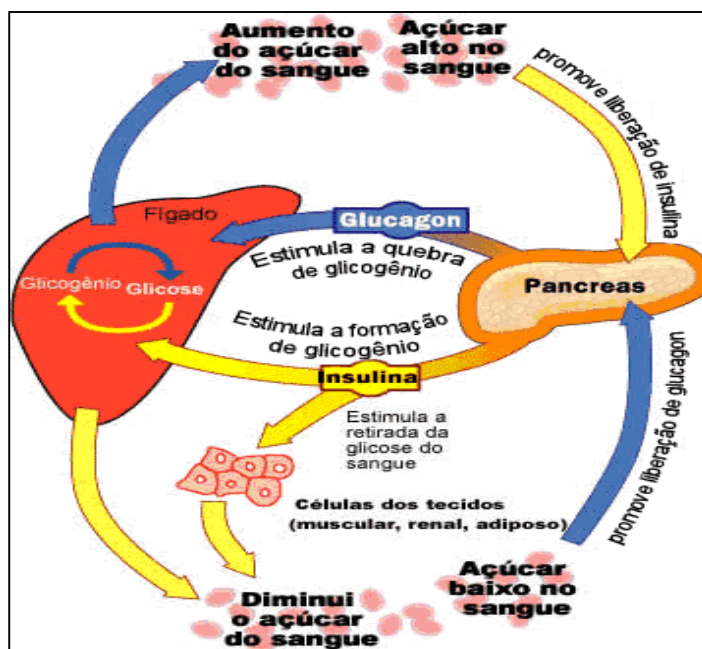
É o hormônio regulador do metabolismo da glicose, sendo estruturalmente uma pequena proteína formada por duas cadeias de aminoácidos conectadas por pontes de dissulfeto, responsáveis pela atividade funcional da mesma. Sua síntese é estimulada por nutrientes como glicose, aminoácidos e lipídeos, e os seus receptores estão presentes em diversos tecidos do organismo. É sintetizada e secretada pelas células beta pancreáticas. A insulina fica armazenada até que algum estímulo a faça ser secretada pelas células pancreáticas (KUMAR *et al.*, 2010; ORIÁ;BRITO,2016).

Tem função de promover o armazenamento da glicose no fígado na forma de glicogênio através da captação de glicose pelas células hepáticas pela atividade da enzima glicocinase, além de inativar a fosforilase hepática, responsável por quebrar o glicogênio hepático em glicose, impedindo a divagem do mesmo. Quando a quantidade de glicose ingerida é muito elevada e o fígado não consegue realizar o armazenamento de toda a quantidade e nem usar mais para os hepatócitos locais, a insulina promove a conversão dessa glicose em ácidos graxos que são empacotados na forma de triglicerídeos e lipoproteína de baixa densidade (LDL) e enviados a corrente sanguínea para chegarem ao tecido adiposo e serem depositados na forma de gordura (HALL; GUYTON, 2011).

4.1.3 Glucagon

Antagonista da insulina, é produzido pelas células alfa do pâncreas e responsável por aumentar a concentração de glicose sanguínea. Sua principal função se encontra no processo de glicogenólise com quebra do glicogênio hepático, e no processo de gliconeogênese, responsável por converter alguns precursores em glicose (HALL; GUYTON, 2011).

Figura 2 - Ação da insulina e do glucagon.



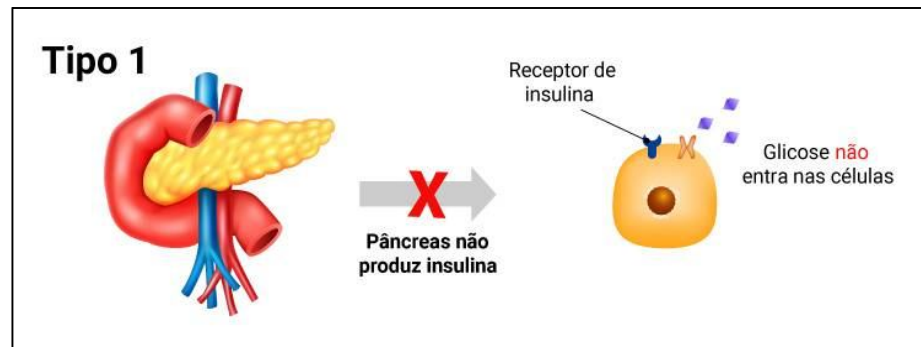
Fonte: (HORMÔNIOS, 2020).

4.1.4 Fisiopatologia

4.1.4.1 Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)

Também conhecida como diabetes insulino dependente, diabetes infantil, diabetes juvenil, e diabetes imunomediada, pode acometer pessoas de todas as idades. A DM1 ocorre através da destruição total das células beta pancreáticas. Essa destruição acarreta na ausência de produção de insulina, tornando o indivíduo insulino dependente. A falta da insulina reduz significativamente a utilização periférica da glicose levando a um aumento excessivo de glicose sanguínea que pode provocar efeitos por todo organismo, como perda de glicose na urina, desidratação, lesão tecidual, aumento na utilização de lipídios e acidose metabólica, além da perda das proteínas no organismo (HALL; GUYTON, 2011).

Figura 3 - Fisiopatologia da Diabetes Mellitus tipo 1.



FONTE: (BASSETE, 2018).

A hiperglicemia pode causar modificações nos vasos sanguíneos prejudicando o bom funcionamento vascular que não consegue suprir corretamente os tecidos, ocasionando diversas lesões teciduais como doença renal, ataques cardíacos, derrames, perda de visão, isquemia, retinopatia e gangrena em alguns membros, além de alterar o metabolismo dos lipídeos podendo levar o paciente a um quadro de aterosclerose e hipertensão. O estado hiperglicêmico causa a cetoacidose pois o ácido acético e ácido 3-hidroxi-butírico são liberados muito rapidamente na circulação e as células não conseguem captá-los para realização da sua oxidação (HALL; GUYTON, 2011).

O aparecimento da DM1 pode estar relacionado com um processo patológico autoimune com destruição das células beta pancreáticas por autoanticorpos que identificam as células beta como nocivas e passam a atacá-las inibindo a produção de insulina, podendo estar relacionado aos fatores genéticos ou infecções virais (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014).

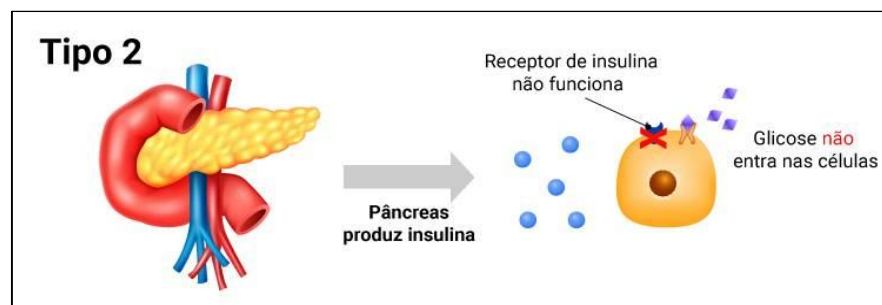
O diagnóstico é realizado por exames laboratoriais como glicemia em jejum e curva glicêmica, como é apresentado na Figura 5. Depois do diagnóstico o acompanhamento é realizado pelos mesmos exames, incluindo o de hemoglobina glicosilada (PINHEIRO, 2020).

4.1.4.2 Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

A DM2 possui alta prevalência e é conhecida como diabetes não insulino dependente. Pode acometer todas as idades, sendo mais comum após os 30 anos

de idade e está relacionada com hábitos alimentares, sedentarismo e obesidade. É ocasionada por uma combinação de desordens metabólicas que causam efeitos no organismo como resistência à insulina nos tecidos-alvos gerando uma hiperinsulinemia, declínio da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, produção de glicose no fígado e outras deficiências relacionadas aos hormônios. Esse processo é gradual e ocorre de acordo com o grau de obesidade, e nos indivíduos não obesos é explicada pelo acúmulo de gordura visceral. Está relacionada com alterações da via de sinalização que ativam os receptores de insulina que ocorrem devido aos efeitos tóxicos do acúmulo de lipídio tecidual, ou pela possível diminuição de número de receptores de insulina no organismo. Outros fatores também podem ser desencadeantes como o sedentarismo, envelhecimento, estilo de vida e estresse (HALL; GUYTON, 2011; SÃO PAULO, 2011).

Figura 4 - Fisiopatologia do Diabetes Mellitus tipo 2.



FONTE: (BASSETE, 2018).

A resistência insulínica faz parte da chamada síndrome metabólica que pode desencadear doença cardiovascular, derrames e também a diabetes. Entre as características dessa síndrome estão inclusos: obesidade, acúmulo abdominal de gordura, hiperglicemia em jejum, alterações lipídicas ou dislipidemias e hipertensão. A presença de três ou mais fatores pode ser um sinal de resistência insulínica podendo ocasionar doenças cardiovasculares. Mulheres com ovários policísticos também podem ter a DM2 se caracterizando pela irregularidade menstrual, excesso de hormônios masculinos e a presença de cistos ovarianos. Essa resistência atinge os ovários e esse é o fator determinante que culmina em falha na produção de óvulos e aumento dos hormônios masculinos (SOARES, 2016).

A Síndrome de Cushing com a formação excessiva de hormônios de crescimento, chamada de Acromegalia, também pode desencadear o diabetes já

que em vários tecidos há diminuição da sensibilidade aos efeitos metabólicos da insulina. O diagnóstico é laboratorial e está demonstrado na Figura 5 (HALL; GUYTON, 2011).

Figura 5 - Critérios laboratoriais para diagnóstico da pré-diabetes e diabetes adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes.

	Glicose em jejum (mg/dL)	Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)	Glicose ao acaso (mg/dL)	HbA1c (%)	Observações
Normoglicemia	< 100	< 140	–	< 5,7	OMS emprega valor de corte de 110 mg/dL para normalidade da glicose em jejum. ²
Pré-diabetes ou risco aumentado para DM	≥ 100 e < 126*	≥ 140 e < 200 [#]	–	≥ 5,7 e < 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de pré-diabetes.
Diabetes estabelecido	≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia	≥ 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de DM. Método de HbA1c deve ser o padronizado. Na ausência de sintomas de hiperglicemia, é necessário confirmar o diagnóstico pela repetição de testes.

FONTE: (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019-2020)

4.2 DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)

A DA é uma doença neurodegenerativa e progressiva onde o paciente apresenta um déficit cognitivo e é o principal tipo de demência associada a velhice. Sua fisiopatologia está relacionada com o acúmulo do peptídeo beta-amilóide no cérebro, sendo caracterizada pela presença de placas neuríticas (placas de Alzheimer ou placas senis) extracelulares presentes no córtex cerebral, nas meninges, no cérebro e também nos vasos sanguíneos. Outra alteração estrutural é a formação de emaranhados neurofibrilares intraneurais que causam a perda da sinapse e neurônios, astrocitose reativa e também proliferação da microglia. Esse tipo de emaranhado não é específico da DA e pode ser encontrado em outros distúrbios neurológicos (MCPHEE; GANONG, 2011; HALL; GUYTON, 2011; SILVERTHON, 2017).

As alterações da doença acabam afetando o hipocampo (responsável por estar presente no papel da aprendizagem e da memória, córtex entorrinal (região cerebral que se liga ao hipocampo), córtex de associação (responsável pela associação de sentidos e movimento) e prosencéfalo basal, e podem ser explicados os sintomas iniciais da doença como perda da memória e distúrbios nas funções sensoriais e motoras, até os estágios mais avançados (MCPHEE; GANONG, 2011).

4.2.1 Sistema Nervoso

Algumas funções do sistema nervoso (SN) acontecem de forma voluntária e outras de forma involuntária, ou seja, sem que o indivíduo tenha consciência do que está acontecendo. As informações são recebidas no SN por sistemas sensoriais que retornam os sinais para as vias motoras e autonômicas para o controle das funções fisiológicas. É dividido topograficamente e funcionalmente em duas partes: central e periférica, sendo que a parte periférica se divide em somático e autônomo (dividido em simpático e parassimpático (DANGELO; FATTINI, 2007; MCPHEE; GANONG, 2011).

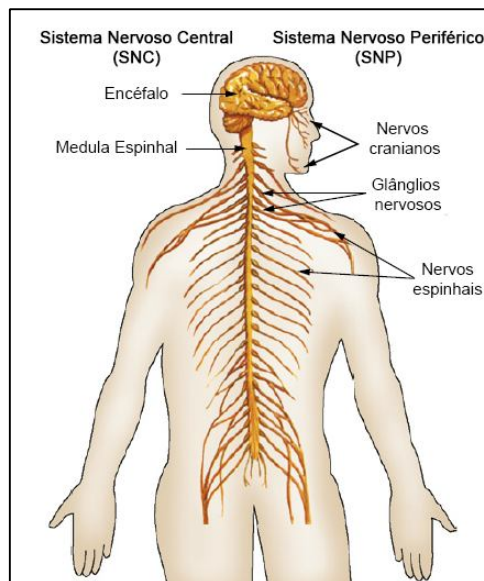
O sistema nervoso central (SNC) é formado pela medula espinhal e encéfalo que se localizam no esqueleto axial, ou seja, coluna vertebral e crânio, e dividido em substância branca e cinzenta. A parte cinzenta ou córtex cerebral, é constituída pelos corpos neurais e corresponde a 40% do peso do encéfalo, onde bilhões de neurônios distribuem-se em toda sua espessura formando uma camada superficial externa dos hemisférios cerebrais. A substância branca, localizada entre o córtex cerebral e os núcleos da base e do tálamo, é responsável por abrigar os axônios mielinizados, formando assim as estruturas mais profundas do cérebro com função de conectar as várias áreas cerebrais (DANGELO; FATTINI, 2007; LINHARES, 2020a).

O sistema nervoso periférico (SNP) é formado por uma via de condução e é responsável por enviar os estímulos para o SNC e levar as respostas do mesmo para os órgãos responsáveis pela emissão do estímulo enviado. É composto por nervos cranianos e espinhais, gânglios e terminações nervosas. As fibras chamadas de eferentes saem do SNC com a informação e as fibras aferentes levam a informação até o SNC. O SNP permite que os impulsos elétricos sejam transmitidos

para as regiões de interesse e vice-versa. (DANGELO; FATTINI, 2007; LINHARES, 2020b).

Os nervos são definidos como cordões esbranquiçados formados por fibras nervosas unidas por tecido conjuntivo e que tem como função levar (ou trazer) impulsos ao (do) SNC. São divididos de acordo com o local de saída do SNC podendo ser cranianos ou espinhais, aferentes ou sensitivos (responsáveis por transmitir a informação sensorial da periferia para o SNC), eferentes ou motores (relacionados com a função motora nas estruturas da cabeça, pescoço e órgãos internos e levam a informação do SNC para a periferia) ou ainda podem ser chamados de mistos quando são formados por fibras motoras e também sensoriais (LINHARES, 2020b).

Figura 6 - Divisão do sistema nervoso.



FONTE: (SISTEMA, 2020)

4.2.2 Memória

A memória é uma habilidade em reter e evocar informações, sendo armazenada em todo o córtex cerebral, nas vias presentes chamadas de traços da memória. Porém, algumas memórias específicas podem ser armazenadas no córtex sensorial. O estímulo que vai para o SNC é inicialmente a memória de curta duração, que possui armazenamento muito limitado e consegue reter somente cerca

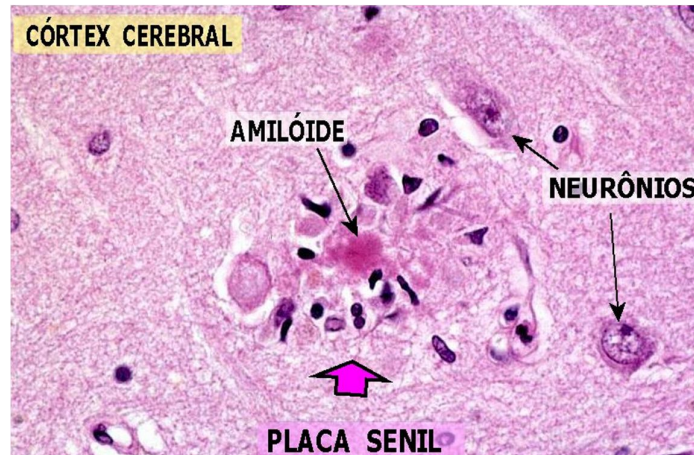
de 7 a 12 partes da informação por vez e devido a isso as memórias não tem duração prolongada e desaparecem se nenhum esforço for feito (como por exemplo a repetição). A memória de longa duração é a área capaz de manter as informações armazenadas e pode demorar um período de tempo variável para se consolidar. (SILVERTHORN, 2017).

O indivíduo pode sofrer com a perda da memória ou também com a incapacidade de processar e armazenar novas informações. Em pessoas mais jovens, grande parte dos problemas relacionados a memória acontecem depois de acidentes que causam traumas encefálicos e nos idosos as principais causas podem ser derrame e demências, que também pode acontecer durante a vida adulta (SILVERTHORN, 2017).

4.2.3 Fisiopatologia

O peptídeo beta-amilóide se forma através da proteólise da proteína de membrana chamada de proteína precursora do beta-amilóide, responsável por interagir com a matriz extracelular e também sustentar o crescimento dos neuritos durante as culturas de neurônios. O beta amiloide é tóxico aos neurônios pois estimula a liberação de citocinas pelas células da microglia, além de estimular a liberação de glutamato pelas células gliais lesionando os tecidos por excitotoxicidade. O aumento da produção de peptídeos pode ser explicada por mutações genéticas como na DA, onde há influência genética com padrão autossômico dominante que podem aumentar a produção do peptídeo favorecendo a sua auto agregação e formação das placas senis. A mutação está relacionada aos genes PS-1/S182 responsáveis por codificar uma proteína transmembrana chamada presenilina (MCPHEE; GANONG, 2011).

Figura 7- Presença de peptídeo beta-amilóide.



FONTE: (CÔRREA, 2013)

A DA também pode ser causada pela presença de emaranhados neurofibrilares descritos pela primeira vez por Alois Alzheimer, que observou a presença em sua primeira paciente originando as bases patológicas da doença. Esses emaranhados são filamentos helicoidais duplos que tem em sua composição um tipo de proteína chamada TAU que é microtubular e hiperfosforilada. Essa proteína tem sua função principal associada a estabilização dos microtúbulos dos axônios (responsáveis pela formação e também manutenção dos contatos interneurais). Ocorre uma fosforilação na proteína TAU e a mesma passa a receber uma quantidade anormal de fósforo e esse excesso causa modificação na sua função principal. Essa hiperfosforilação faz com que a proteína se dissocie dos microtúbulos e se agregue em forma de filamentos helicoidais e posteriormente nos emaranhados (CAVALCANTI; ENGELHARDT, 2012; MCPHEE; GANONG, 2011; SAYEG, 2017c).

A doença pode ser desencadeada também com anormalidades presentes no gene da apolipoproteína E. A isoforma e4 da apolipoproteína E (apoE4) sintetizada e secretada pelos astrócitos e macrófagos e desenvolve sua função na mobilização dos lipídeos durante o desenvolvimento do sistema nervoso e também quando ocorre regeneração dos nervos periféricos que sofrem uma lesão. É responsável por realização a ligação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) aos seus receptores. A causa não é totalmente esclarecida ou confirmatória mas a hipótese é de que a apoE4 inibe a proliferação dos neuritos na presença de LDL. Além disso, essa isoforma se liga mais facilmente ao beta-amilóide (HALL; GUYTON, 2011; MCPHEE; GANONG, 2011).

4.2.4 Diagnóstico

No Brasil segue apenas de forma clínica, e ainda não existem exames que possam comprovar a presença da patologia quando vivo. O único exame realizado para diagnosticar com precisão é realizado no *post mortem* através da autópsia e realização de biópsia e exame histopatológico. Nesse caso, o tecido neural do paciente é analisado de forma microscópica a fim de encontrar a deposição do peptídeo beta-amilóide ou os emaranhados neurofibrilares. São realizados apenas exames para avaliar o declínio cognitivo reversível para evitar a progressão como o exame de TSH (detecção de hipotireoidismo), deficiência de vitamina B12, neurosífilis ou infecção pelo vírus HIV. Para analisar a saúde do paciente de um modo geral podem ser realizados exames de hemograma, função renal e eletrólitos (ARAÚJO; LOPES, 2013; NITZSCHE; MORAES; TAVARES JÚNIOR, 2015).

4.3 ESTUDOS QUE RELACIONARAM A DM E A DA

Uma das teorias que ligam a DA com a DM está relacionada com um dano vascular conhecido como Lesão da Substância Branca Cerebral ou Leucoarose. Esse termo foi descrito em 1987 por Hachinski e colaboradores após visualização de áreas de substância branca que apareciam de forma hipodensas em um exame de tomografia computadorizada. Esse tipo de lesão é mais comum em pacientes idosos e estão relacionados com fatores de risco para doença cardiovascular como hipertensão arterial crônica, diabetes mellitus e dislipidemias. Esses fatores de risco podem causar quadros de sintomas depressivos e déficit cognitivo nos indivíduos, além de outras alterações como por exemplo disfunções motoras e urinárias. A fisiopatologia ainda não é bem compreendida, mas sugere-se que essa isquemia da substância branca ocorre devido alta vascularização terminal que essa região oferece (DOMÍNGUEZ et al, 2014; FERNANDES, 2012).

Estudo do grupo de pesquisadores coordenados por Suzanne de La Monte em 2005, cita o termo “diabetes tipo 3” pela primeira vez ao avaliar o tecido nervoso de pacientes mortos e diagnosticados pela DA, os quais tiveram diminuição da produção da insulina, e resistência dos receptores da insulina. No SNC é possível localizar receptores de insulina e também receptores para os Fatores de

Crescimento Semelhantes a Insulina 1 e 2 (IGF-1 e IGF-2). Tanto a insulina quanto os IGF participam ativamente de diversas funções no tecido nervoso que podem estar relacionadas com sinapses, expressões gênicas, desenvolvimento neuronal, desenvolvimento de citoesqueleto, homeostase, mielinização, metabolismo energético, plasticidade neuronal, entre outros. Quando há falha da interação da IGF e insulina com seus respectivos receptores acontece uma alteração nas vias de sinalização reduzindo a captação da glicose e proporcionalmente a isso a diminuição da formação de ATP afetando diretamente o processo de homeostase celular resultando em falhas sinápticas que estão associadas ao processo de aprendizagem e memória. Além disso, a resistência à insulina também pode contribuir para a hiperfosforilação da proteína Tau pois aumenta a atividade da glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3). Em processos fisiológicos a GSK-3 é inibida, enquanto que na doença de Alzheimer ela é ativada. É responsável por aumentar a fosforilação dessa proteína e contribuir para a formação dos emaranhados neurofibrilares. Além disso, a GSK-3 também pode contribuir para a progressão da doença de Alzheimer por estar relacionada com o processo de apoptose neuronal. A utilização de inibidores de GSK-3 está sendo levados em consideração na indústria farmacêutica (CARVALHEIRA et al, 2002; PEREIRA, 2014; FALCO et al, 2016).

Jolivalt e colaboradores, em 2008, utilizaram camundongos para analisar o aumento da atividade da enzima GSK-3 devido a falha na via de sinalização de insulina, os quais foram induzidos à diabetes com resistência à insulina a partir de estreptozotocina e a sua hiperglicemia foi medida. Os testes neurológicos foram realizados a partir do labirinto de Barnes, uma plataforma circular branca que era iluminada e possuía 20 orifícios com espaços iguais. Em um desses orifícios uma caixa de escape preta foi colocada. Os camundongos percorreram o labirinto antes da indução de diabetes e depois. Após 8 semanas do quadro induzido de diabetes os camundongos foram eutanasiados e a amostra cerebral foi retirada, e os resultados demonstraram que com a diabetes induzida os camundongos apresentaram dificuldades para encontrar o primeiro local de escape no labirinto, sendo que anteriormente ao quadro encontravam em tempo similar ao do grupo controle, sugerindo que a memória local dos mesmos foi prejudicada. Além disso, os camundongos apresentam dificuldades em aprender novas localizações, e foi observada a fosforilação do receptor de insulina indicando que sua atividade foi aumentada juntamente com aumento da proteína beta-amilóide. Camundongos

tratados com insulina não obtiveram alterações nas vias de sinalização e nem nas fosforilações da proteína TAU, além de apresentarem fosforilação dos receptores de insulina GSK3 resultando na sua inativação, sugerindo que a deficiência de insulina pode ser capaz de induzir a cascata de sinalização da insulina cerebral colaborando para a presença de déficits cognitivos. Por esses motivos a DA poderia ser considerada um tipo de DM por resistência à insulina nas células neuronais e gliais prejudicando sua fisiologia, além de auxiliar no processo de apoptose celular. Esses efeitos da resistência à insulina auxiliam na progressão da doença de Alzheimer (JOLIVAT *et al*, 2008).

Matsuzaki e seus colaboradores, em 2010, publicaram um artigo referente a um estudo de coorte realizado em Hisayama, no Japão, os quais realizaram teste de tolerância oral da glicose em 135 pacientes e fatores relacionados ao diabetes que envolvessem insulina e glicose foram analisados, como glicose plasmática pós carga de 2 horas, insulina em jejum e avaliação da homeostase da resistência à insulina. Entre os anos de 1998 e 2003 esses pacientes vieram a óbito e os pesquisadores utilizaram amostras cerebral de autópsia dos mesmos a fim de identificar e avaliar a presença de doença de Alzheimer. Dos 135 indivíduos uma porcentagem de 15,6% havia desenvolvido a DA. Os resultados apontaram que os pacientes que apresentavam placas neuríticas mostraram índices mais elevados de glicose plasmática pós carga de 2 horas, insulina em jejum e avaliação da homeostase da resistência à insulina, sugerindo que a hiperinsulinemia, hiperglicemia e resistência à insulina são possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de placas neuríticas na DA (MATSUZAKI *et al*, 2010).

Bitel e colaboradores, em 2012, observaram a presença de beta-amilóide e proteína tau em coelhos que foram induzidos a um quadro de diabetes. Foram utilizados coelhos não geneticamente modificados que produziam peptídeos beta-amilóide idênticos aos encontrados no tecido cerebral humano. Os coelhos receberam doses de aloxano para indução do quadro de diabetes onde só permaneceram nos estudos os coelhos que apresentavam uma taxa de glicose maior que 350mg/dL de sangue. Após 15 semanas do quadro de redução da produção de insulina e de um quadro de hiperglicemia a retina e o cérebro dos coelhos foram analisados. Os dois tipos de peptídeos se encontraram de forma aumentada no córtex, na parede do córtex, no hipocampo do cérebro dos coelhos diabéticos quando comparados ao controle, semelhantemente ao quadro que ocorre

na DA. Também foram encontrados depósitos ao redor de neurônios. Em relação a proteína Tau foram encontrados resíduos de treonina 205 e serina 404 que tiveram um processo de fosforilação aumentada no cérebro dos coelhos diabéticos mas foram encontrados poucos ou nenhum emaranhado. O estudo sugeriu que o acúmulo pode ter ocorrido pela perda de produção da insulina e pelo quadro induzido de hiperglicemia (BITEL *et al*, 2012).

Em 2015, Oskarsson e seus colaboradores revelaram a ligação molecular existente entre a DA e o DM2. Na DA é possível observar a presença do acúmulo de proteína beta-amilóide enquanto que na DM2 há presença de uma ilhota amiloide composta pela polipeptídeo de ilhota amiloide (IAPP) ou amilina, um hormônio regulatório que quando produzida em excesso auxilia no processo de deposição de oligômeros insolúveis que podem apresentar toxicidade ocasionando a DM2. O estudo em questão injetou, em camundongos transgênicos e de forma intravenosa um precursor de IAPP. Depois de 10 meses os animais foram eutanasiados e o pâncreas foi observado. Dos 7 grupos de animais que foram injetados, 5 apresentaram a formação de ilhotas amiloides. Também foram analisadas se havia co-localização entre IAPP e Ab em cérebro humano. Foram utilizadas amostras de cérebro humano de pacientes com DA e pacientes não DA que apresentavam algum tipo de demência frontotemporal e também amostras sem diagnóstico neurológico. Os resultados encontrados demonstram que amostras de paciente portadores de DA continham cerca de 1,4 vezes maior concentração de IAPP e do que pacientes sem DA, além da presença de Ab no mesmo grupo, sugerindo que a IAPP pode estar presente nas placas amiloides formados no cérebro. A presença de IAPP no cérebro ainda não foi explicada, mas acredita-se que foi localmente produzida ou derivada das células beta-pancreáticas (OSKARSSON *et al*, 2015).

4.3.1 Processos semelhantes entre as patologias

4.3.1.1 Estresse oxidativo

Ocorre quando há desequilíbrio entre a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e a capacidade antioxidante do organismo de eliminá-las, sendo um processo fisiológico do organismo humano. São geradas nas mitocôndrias, membranas celulares e no citoplasma celular. O sistema antioxidante inibe ou reduz

os danos causados pela ação nociva dos radicais livres. Podem ser divididos em enzimáticos e não enzimáticos, que abrange grande variedade de substâncias com origem endógena ou dietética (BARBOSA *et al*, 2010).

O estresse oxidativo está presente tanto na DA, quanto da DM, e em ambos os casos esse estresse advém principalmente de danos sofridos pelas mitocôndrias. Devido ao alto poder de diferenciação dos neurônios presentes no SNC, a região possui uma alta demanda metabólica sendo que a maior parte da energia dos neurônios é gerada a partir do metabolismo oxidativo. Os neurônios possuem baixa capacidade glicolítica o que os tornam dependentes das mitocôndrias para sua produção energética deixando-os conseqüentemente altamente sensíveis as alterações mitocondriais, seja de forma estrutural ou funcional. Alterações mitocondriais podem influenciar diretamente a funcionalidade dos neurônios e contribuir para a neurodegeneração. O metabolismo desregulado da glicose aumenta o estresse oxidativo e a formação de produtos finais de glicação (AGEs). Os AGEs podem participar ativamente da via inflamatória que pode ser iniciada pela ativação das microglias e astrócitos reativos levando a degeneração dos neurônios (CORREIA *et al*, 2012; LOPES *et al*, 2018).

Para a produção de ATP ou energia, a mitocôndria gera as EROs. Quando a glicose está aumentada, além da geração das EROs, acontece também a geração de NADH e espécies reativas de nitrogênio (ERNs). Essa alta geração acaba induzindo a fosforilação das proteínas IRS pela ativação das serina-quinases e também a fosforilação de resíduos de serina de substratos da cadeia de sinalização da insulina através da ativação da Quinase Inibidora do Fator Nuclear kB (IKkb) (PEREIRA;FRIZZO, 2018).

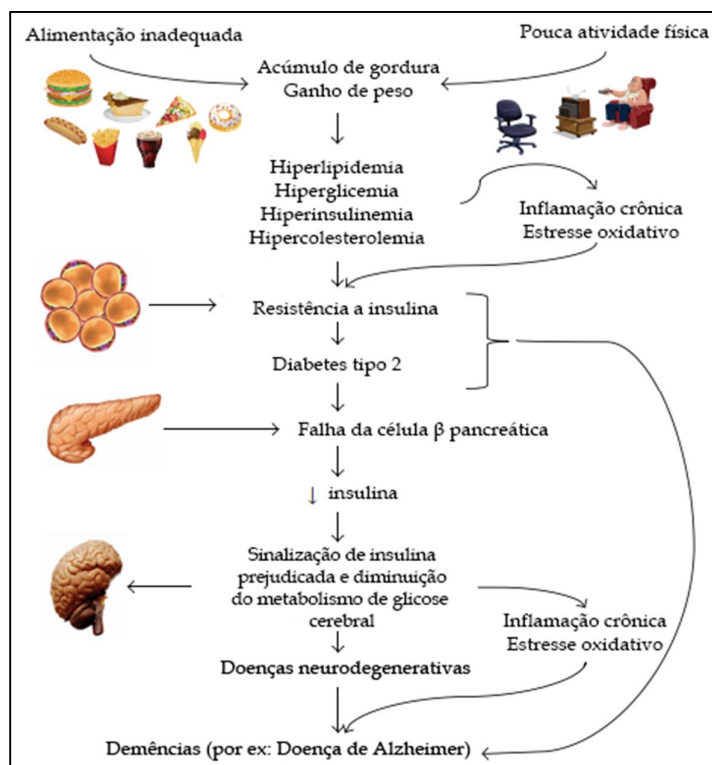
4.3.1.2 Inflamação

É um processo fisiológico relacionado com os mecanismos de defesa referentes a lesões, infecções, entre outros, com a presença de células do sistema imunológico que agem a fim de neutralizar o que ameaça os nossos processos fisiológicos. Na obesidade ocorre um quadro de infiltração e ativação dos macrófagos e superprodução de citocinas pró-inflamatórias, como a TNF-alfa. Quando o TNF-alfa se encontra super expressados nesses indivíduos um quadro de resistência à insulina aparece. Essa inflamação que vêm do tecido adiposo pode

estar relacionada com desordens encontradas tipicamente no DM como a hiperglicemia (FELICE; FERREIRA, 2014; LEITE; ROCHA; BRANDÃO-NETO, 2009; ROCHA, 2011).

A adiposidade resulta na secreção de adipocinas e diminuição das proteínas chamadas adiponectinas que apresentam funções antidiabéticas e anti-inflamatórias. As adiponectinas, em estado fisiológico, atuam inibindo a produção de TNF-alfa pelos macrófagos, além de auxiliar no processo de captação da glicose sanguínea pelo GLUT-4 sendo então de extrema importância para a regulação dos níveis de glicose no sangue. Com o excesso de tecido adiposo essas proteínas são inibidas e conseqüentemente suas funções são prejudicadas. (PEREIRA; FRIZZO, 2018).

Figura 8 - Relação entre obesidade, DM2 e DA.



FONTE: (VERDILLE *et al*, 2015).

Na DA a presença de depósitos beta-amilóide é responsável pelo aparecimento da neuroinflamação que ocorre em resposta a esse depósito, o que

leva a um recrutamento das células microgliais. Ao serem recrutadas essas células agem em resposta secretando as citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF-alfa, PCR, Interferon-gama ou IFN-gama) e espécies reativas de oxigênio advindas do processo de estresse oxidativo. Essas citocinas são capazes de prejudicar a função sináptica pois induzem a apoptose neuronal. A TNF-alfa e IFN-gama prejudicam também a degradação desse acúmulo amiloide favorecendo então o acúmulo do peptídeo no cérebro. Em relação ao estresse oxidativo, o peptídeo beta-amilóide possui a capacidade de interagir diretamente com o receptor de produtos finais de glicação avançada (AGEs) causando um estresse local e ativação de cascata inflamatória capaz de exercer um efeito neurotóxico. Além disso, o TNF-alfa é capaz de promover, através da supressão das junções apertadas da barreira hematoencefálica, a passagem de outras citocinas circulantes, como a IL-6 e a própria TNF-alfa, contribuindo para o processo inflamatório cerebral (PEREIRA; FRIZZO, 2018).

Os elevados níveis de TNF-alfa expressados em pacientes com DM 2 acabam desencadeando a fosforilação da serina presente no IRS-1 bloqueando a sinalização da insulina. Em contrapartida, com o acúmulo dos beta-amilóides cerebral há também a presença de TNF-alfa nos microvasos e no fluido cérebro-espinhal causando a mesma reação descrita anteriormente, ou seja, falha na sinalização da insulina cerebral (FELICE; FERREIRA, 2014; LEITE; ROCHA; BRANDÃO-NETO, 2009; ROCHA, 2011).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Alzheimer é uma doença com prevalência crescente decorrente do envelhecimento populacional e acomete o paciente de forma severa fazendo com que o mesmo dependa de cuidados especiais da família e de acompanhamento médico. Por se tratar de uma doença incurável até o momento e com inúmeras complicações, é de extrema importância que os fatores de risco para o seu desenvolvimento sejam explorados, a fim de analisar e buscar maneiras de prevenção para a população. A associação entre o DM como um possível fator de risco para o Alzheimer é um assunto muito importante, mas um com poucos estudos comprobatórios no Brasil. O diagnóstico e acompanhamento dos diabéticos deve ser realizado de maneira eficiente para que suas complicações não levem o indivíduo a ser possivelmente acometido pelo Alzheimer.

REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v.37, v.1,2014.

ARAÚJO, L.M.Q; LOPES, L.C. Doença de Alzheimer: diagnóstico. **Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. 2013. Disponível em: <<https://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2014/10/alzheimer.pdf>> Acesso em: 24 jun. 2020.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER. Tratamento. Disponível em: <<http://abraz.org.br/web/sobre-alzheimer/tratamento/>> Acesso em: 24 jun. 2020.

BARBOSA, K.B.F. *et al.* Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v.23, n.4, p.629-643, 2010.

BITEL, C.L *et al.* Amyloid- β and tau pathology of Alzheimer's disease induced by diabetes in a rabbit animal model. **Journal of Alzheimer's Disease**, v.32, n.2, p.291-305, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013. 160p. (Caderno de Atenção Básica, n.36)

CARVALHEIRA, J.B.C; ZECCHIN, H.G; SAAD, M.J.A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 46, n.4, p.419-425, 2002.

CAVALCANTI, J.L.S; ENGELHARDT, E. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. **Revista Brasileira de Neurologia**, Rio de Janeiro, n.4, v.48, p. 21-29, 2012.

CORRÊA, N.M. Placas senis, peptídeo beta-amilóide e a doença de Alzheimer.

Quimicalzheimer. 2013. Disponível em:

<<https://quimicalzheimer.wordpress.com/2013/01/15/placas-senis-peptideo-beta-amiloide-e-a-doenca-de-alzheimer/>> Acesso: 22 jun. 2020.

CORREIA, S.C. et al. Insulin signaling, glucose metabolism and mitochondria: Major players in Alzheimer's disease and diabetes interrelation. **Brain Research**, v.1441, p. 64-78, 2012.

DANGELO, G.J; FATTINI, A.C. **Anatomia humana sistêmica e segmentar**. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2007.

DOMÍNGUEZ, R.O. *et al.* Alzheimer disease and cognitive impairment associated with diabetes mellitus type 2: associations and a hypothesis. **Neurología**, v.29, n.9, p.567-572, 2014.

FALCO, A. *et al.* Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v.39, n.1, p.63-80, 2016.

FELICE, F.G; FERREIRA, S.T. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease. **Diabetes**, v.63, n.7, p. 2262-2272, 2014.

FERNANDES, A.P.S. **Lesão da substância branca cerebral (leucoaraiose)**. 2012. Dissertação (mestrado medicina) – Universidade da Beira Anterior, Covilhã, 2012.

FRANCISCO, B.S.M.P *et al.* Diabetes auto-referido em idosos: prevalência, fatores associados e práticas de controle. **Caderno de Saúde Pública**, v. 26, n.1, p.175-184,2010.

HALL, E; GUYTON, A.C. **Tratado de fisiologia médica**. 12.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HORMÔNIOS. **Só biologia**, 2020. Disponível em:

<<https://www.sobiologia.com.br/conteudos/Corpo/sistemaendocrino2.php>> Acesso em: 26 set. 2020.

INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION. **Diabetes Atlas**, Ninth edition. 2019.

Disponível em: <<https://www.diabetesatlas.org/en/>> Acesso em: 26 fev. 2020.

INSTITUTO ALZHEIMER BRASIL. Epidemiologia. Disponível em:

<<http://www.institutoalzheimerbrasil.org.br/epidemiologia/>> Acesso em: 24 jun. 2020.

JOLIVALT, C.G. *et al.* Defective Insulin Signaling Pathway and Increased Glycogen Synthase Kinase-3 Activity in the Brain of Diabetic Mice: Parallels With Alzheimer's Disease and Correction by Insulin. **Journal of Neuroscience Research**, v.86, n.15, p. 3265-3274, 2008.

KUMAR, V; ABBAS, K.A; FAUSTO, N; ASTER,C.J. **Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

LEITE, L.D; ROCHA, E.D.M; BRANDÃO-NETO, J. Obesidade: uma doença inflamatória. **Revista Ciência & Saúde**, v.2, n.2, p.85-95, 2009.

LINHARES, R. Cérebro. **Ken hub**, 2020a. Disponível em:

<<https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/cerebro>> Acesso em: 02 jun. 2020.

LINHARES, R. Neuroanatomia. **Ken hub**, 2020b. Disponível em: <

<https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/neuroanatomia>> Acesso em: 16 jun. 2020.

LOPES, C.M. *et al.* Diabetes mellitus e a doença de Alzheimer. **Arquivos Catarineses de Medicina**, v.47, n.1, p.159-168, 2018.

LUCAS, C.O; FREITAS, C; MONTEIRO, I. A doença de Alzheimer: características, sintomas e intervenções. **Psicologia.pt**, 2013. Disponível em: <<https://www.psicologia.pt/artigos/textos/A0662.pdf>> Acesso em: 16 jun. 2020.

MARTELLI, A; MARTELLI, P.F. Alterações Cerebrais e Análise Histopatológica dos Emaranhados Neurofibrilares na Doença de Alzheimer. **UNICIÊNCIAS**, v. 18, n. 1, p. 45-50, Jun. 2014

MATSUZAKI, T. *et al.* Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease. **Neurology**, v.75, n.9, p. 764-770, 2010.

MCPHEE, J.S; GANONG, F.W. **Fisiopatologia da doença [recurso eletrônico]: uma introdução a medicina clínica**. 5.ed. Dados eletrônicos. Porto Alegre: AMGH, 2011.

NITZSCHE, B.O; MORAES, H.P; TAVARES JÚNIOR, A.R. Doença de Alzheimer: novas diretrizes para o diagnóstico. **Revista Médica de Minas Gerais**, Minas Gerais, v.25, n.2, p.237-243, 2015.

OLIVER, C; JAMUR, M.C; BARREIRA, M.C.R. Atlas digital de histologia. **E-disciplinas da usp**, 2017 Disponível em:
<https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3733965/mod_resource/content/0/Atlas%202017.pdf> Acesso em: 26 set. 2020.

ORIÁ, B.R; BRITO, C.A.G. **Sistema digestório: integração básico-clínica**. São Paulo: Blucher, 2016. 837p. [livro eletrônico]

OSKARSSON, M.E *et al.* In vivo seeding and cross-seeding of localized amyloidosis: a molecular link between type 2 diabetes and Alzheimer disease. **The American Journal of Pathology**, v.185, n.3, p.834-846, 2015.

PARANÁ. Secretaria da saúde. Vigilância. **Doenças e agravos não transmissíveis**, 2019. Disponível em: <<http://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Doencas-e-agravos-nao-transmissiveis>> Acesso em: 03 abr. 2020.

PEREIRA, F.S.O; FRIZZO, M.N. Diabetes Mellitus tipo II em pacientes diagnosticados com Alzheimer. **Revista Biomotriz**, v.12, n.1, p.102-136, 2018.

PEREIRA, R.F. **Avaliação da fosforilação da AKT e do conteúdo da proteína transportadora de glicose GLUT4 em músculo esquelético de ratos adultos com lesão periapical.** 2014. Dissertação (mestrado em ciências fisiológicas) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araçatuba, São Paulo, 2014.

PINHEIRO, P. Diabetes tipo 1: causas, diagnóstico, sintomas e tratamento. **Md saúde**, 2020. Disponível em: <<https://www.mdsaude.com/endocrinologia/diabetes-tipo-1/>> Acesso em: 30 mar. 2020.

ROCHA, N.P *et al.* Processo Inflamatório e Neuroimunomodulação na Doença de Alzheimer: Revisão de Literatura. **Revista Neuoriciências**, v.19, n.2, p. 300-3013, 2011.

SÃO PAULO (estado). Secretaria da Saúde. Gabinete do secretário. Assessoria técnica. **Manual de orientação clínica: diabetes mellitus.** São Paulo, SP. SES/SP, 2011. 46p. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/destaques/linhas-de-cuidado-sessp/diabetes-melitus/manual-de-orientacao-clinica-do-diabetes-mellitus/lc_diabetes_manual_atualizado_2011.pdf> Acesso em: 01 abr. 2020.

SAYEG,N. Epidemiologia. **AlzheimerMed**, 2017a. Disponível em: <<http://www.alzheimermed.com.br/conceitos/epidemiologia>> Acesso em: 01 jun. 2020.

SAYEG, N. Neuropatologia. **Alzheimermed**. 2017b. Disponível em: <<http://www.alzheimermed.com.br/conceitos/neuropatologia>> Acesso em: 23 jun. 2020.

SILVERTHORN, D.U. **Fisiologia humana.** 7 ed. São Paulo: Artmed, 2017.

SOARES, H.A. Ovários policísticos favorecem o quadro de diabetes. **Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2016. Disponível em:

<<https://www.diabetes.org.br/publico/artigos-sobre-diabetes/1442-ovarios-policisticos-favorecem-o-quadro-de-diabetes>> Acesso em: 03 abr. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SDB). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**, São Paulo, 2015. Disponível em:

<<https://www.diabetes.org.br/publico/images/2015/area-restrita/diretrizes-sbd-2015.pdf>> Acesso em: 26 fev. 2020.

TOCANTINS. Secretaria da saúde. Superintendência de vigilância, promoção e proteção à saúde. Diretoria de doenças transmissíveis e não transmissíveis. Gerência de doenças e agravos não transmissíveis. **Instrutivo para preenchimento do relatório trimestral: doenças crônicas e fatores de risco**. Palmas, 2017. Disponível em: <<https://saude.to.gov.br/vigilancia-em-saude/doencas-transmissiveis-e-nao-transmissiveis-/dant/doencas-cronicas-nao-transmissiveis/>> Acesso em: 03 abr. 2020.

VERDILLE, G *et al.* Inflammation and Oxidative Stress: The Molecular Connectivity between Insulin Resistance, Obesity, and Alzheimer's Disease. **Mediators of Inflammation**, v.2015, p.1-17, 2015.