



SUMÁRIO

14911 - DIABETES MELLITUS COMO COMORBIDADE NO DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Jenifer Vieira Rodrigues, Beatriz Fraga Nogueira Geremias, Adalberto Alves de Castro, Andressa Córneo Gazola, Cleonice Maria Michelin¹

Trabalho Completo de Pesquisa

14911 - DIABETES MELLITUS COMO COMORBIDADE NO DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Jenifer Vieira Rodrigues, Beatriz Fraga Nogueira Geremias, Adalberto Alves de Castro, Andressa Córneo Gazola, Cleonice Maria Michelon¹

¹Núcleo de Estudos Aplicados à Saúde – NEAS, Centro Universitário Barriga Verde – UNIBAVE, Orleans, SC, Brasil

O diabetes *mellitus* (DM) é uma condição muito comum em pessoas idosas, sendo considerada uma doença crônica, caracterizada por elevados níveis de glicemia sanguínea. A sua etiologia se dá por defeitos na ação de insulina, na síntese de insulina ou em ambos. Algumas pesquisas têm demonstrado que o DM além de provocar complicações graves já conhecidas, também pode desencadear a doença de Alzheimer (DA). As causas da DA ainda não são totalmente compreendidas, bem como sua associação com o DM. Estudos apontam como causa principal dessa relação a hiperglicemia e produtos de glicação avançada desenvolvidos pelo diabetes, que podem resultar em estresse oxidativo e acúmulo de substância β amiloide intracerebral. Esse acúmulo de substância β amiloide provoca resistência insulínica intracerebral em áreas do cérebro (áreas dependentes de insulina e de seus receptores) desencadeando sintomas e características responsáveis pela DA. O objetivo do presente estudo foi revisar a literatura científica existente sobre a associação entre diabetes *mellitus* (DM) e doença de Alzheimer (DA), buscando evidências que comprovam os mecanismos envolvidos nesse processo, caracterizando as principais alterações comportamentais e bioquímicas desenvolvidas pela DM e a DA.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, Doença de Alzheimer, Envelhecimento.

INTRODUÇÃO

Atualmente na maior parte do mundo, a quantidade de pessoas idosas aumentou consideravelmente, resultando em um aumento da população acima dos 60 anos de idade (MENDONÇA; SQUASSONI; ZANNI, 2010). Com isso o perfil de saúde da população também mudou, em vez de processos agudos que se resolvem rapidamente por meio de cura ou óbito, as doenças crônicas não transmissíveis passaram a prevalecer, gerando assim um aumento de incapacidades e maiores gastos com a saúde (SCHMIDT et al., 2011).

O envelhecimento é caracterizado como um processo dinâmico e progressivo, responsável por produzir importantes mudanças no organismo (DIAS et al., 2013). Essas modificações produzem alterações celulares, moleculares e funcionais, originando uma



diminuição da capacidade de manutenção homeostática, gerando uma maior predisposição às doenças. Como consequências ocorrem alterações na vida social, intelectual e funcional dos indivíduos, alterações que são muito importantes para que os idosos consigam manter sua qualidade de vida de forma independente (COSTA et al., 2014).

As doenças que mais acometem os idosos são: doenças cardiovasculares, neoplasias, diabetes *mellitus*, doenças reumatológicas, alguns transtornos mentais, quedas, iatrogenias e demências (SAKAI; MEDEIROS; OLIVEIRA, 2014). Alguns estudos revelam a existência de uma associação entre diabetes *mellitus* (DM) e demência, no entanto a origem dessa associação e os mecanismos envolvidos ainda não estão completamente esclarecidos. Paciente com DM tipo 2 (DM 2) apresentam mais déficits cognitivos e funcionais do que pacientes que não possuem DM (LOPES; ARGIMON, 2010).

Estima-se que 382 milhões de pessoas convivam com diabetes *mellitus* (DM) em 2013, com idade entre 40 e 59 anos e em 2035 a estimativa aponta que esse número pode aumentar até 55%, chegando a um total de 592 milhões de pessoas convivendo com DM. A prevalência de diabetes em pessoas com idade entre 60 a 79 anos representa mais de 35% de todos os casos de DM em adultos (ATLAS DIABETES, 2014). Essa doença pode causar cegueira, amputações, nefropatias, complicações cardiovasculares e encefálicas, entre outras, que contribuem para desenvolvimento de prejuízos à capacidade funcional, autonomia e qualidade de vida do indivíduo (FRANCISCO et al., 2010).

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência degenerativa, caracterizada por perda excessiva de neurônios em alguns locais específicos do cérebro (CAVALCANTI; ENGELHARDT, 2012). É responsável por 75% de todos os casos de demência (QIU et al., 2009) e estimativas indicam que em todo o mundo existam cerca de 44 milhões de pessoas convivam com DA ou demência. Porém apenas 1 em cada 4 pessoas acometidas por essa doença já foram diagnosticadas (DISEASE INTERNATIONAL DE ALZHEIMER, 2015). No Brasil estima-se que mais de 1 milhão de pessoa conviva com alguma forma de demência (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015).

A DA é diagnosticada através da exclusão de outras enfermidades que possam apresentar sintomas semelhantes aos desenvolvidos por essa demência. São



consideradas ferramentas importantes para o diagnóstico de DA: a história clínica completa do paciente, testes para a avaliação de memória e o estado mental, avaliação do grau de atenção e concentração, habilidades em resolver problemas e a avaliação do nível de comunicação do indivíduo (NITRINI et al., 2005).

Não existe um marcador biológico específico, confiável e definitivo para o diagnóstico de DA, e por esse motivo o diagnóstico completo só pode ser realizado através de exames microscópicos do tecido cerebral obtido por biópsia ou necropsia (JACK JR et al., 2011). Diante desta dificuldade muitos estudos têm sido realizados com o objetivo de investigar biomarcadores que permitam o diagnóstico da DA e de outras demências degenerativas em estágios ainda iniciais. Além do diagnóstico precoce, acredita-se que os biomarcadores possam fornecer características das doenças, permite o monitoramento do quadro clínico e contribui para o desenvolvimento de novas drogas (MATTSSON, 2011).

O objetivo do presente estudo foi revisar a literatura científica existente sobre a associação entre diabetes *mellitus* (DM) e doença de Alzheimer (DA), buscando evidências que comprovam os mecanismos envolvidos nesse processo, caracterizando as principais alterações comportamentais e bioquímicas desenvolvidas pela DM e a DA.

Procedimentos metodológicos

A pesquisa em questão seguiu o preceito de estudo exploratório, através de pesquisa bibliográfica que segundo Gil (2002, p. 50) é desenvolvido a partir de material já elaborado, constituído principalmente por livros e artigos científicos. Para a busca das fontes abordadas neste trabalho de revisão foram utilizados os seguintes termos: diabetes *mellitus*, doença de Alzheimer e biomarcadores. A pesquisa está baseada nas mais diversas fontes de pesquisas incluindo fontes primárias como os artigos originais em periódicos científicos (PUBMED, MEDLINE, LILACS, SCIELO), fontes secundárias referentes aos bancos de dados e fontes terciárias que incluem livros, diretrizes terapêuticas e artigos de revisão.

Resultados e discussões

Diabetes *mellitus* (DM)



O termo diabetes mellitus descreve uma desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por uma hiperglicemia crônica devido à deficiência na produção de insulina (absoluta ou parcial) e diminuição da sensibilidade à insulina em determinados órgãos. Pode comprometer o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos, além do metabolismo de glicose, resultantes de deficiências na secreção ou ação da insulina, ou de ambas (SEINO et al., 2010).

A glicose é o principal combustível utilizado pelos humanos, e é a única fonte de energia para o cérebro (GHANI; TRIPATHY; FRONZO, 2006) e por isso deve ser mantida em concentrações normais (NATHAN et al., 2007). Qualquer grau de hiperglicemia já é suficiente para causar alterações patológicas e funcionais em muitos tecidos, porém no início é assintomático e por isso às vezes demora a ser diagnosticado (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010).

Para serem diagnosticados com DM os pacientes devem apresentar alterações de glicose plasmática em jejum ou após a sobrecarga de glicose por via oral, obedecendo a critérios estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (TELES, 2010). A hemoglobina glicada (HbA1c) é considerada um biomarcador importante para o diagnóstico de DM, é um exame laboratorial que reflete as concentrações de glicose em jejum e pós-prandial no plasma durante 2-3 meses anteriores à coleta (HONG et al., 2014).

Alguns sintomas são característicos da doença como: poliúria, polidipsia, polifagia e perda involuntária de peso. E outros sintomas como fadiga, hálito cetônico, visão turva, náuseas, dores abdominais, desidratação e fraqueza, insuficiência renal e letargia pode ser comuns, além do desenvolvimento de complicações crônicas como neuropatia, retinopatia ou doença cardiovascular aterosclerótica (SAMPAIO et al., 2006).

O DM pode ser classificado em quatro categorias: DM tipo 1 (DM 1), DM tipo 2 (DM 2), DM gestacional (DMG) e outros tipos de DM específicos, sendo essa classificação muito importante, pois auxilia na escolha do tratamento. O DM 1 é responsável por cerca de 5 a 10% dos casos e inicia normalmente antes dos 30 anos de idade. Nesse tipo de DM ocorre a destruição de células β pancreáticas, onde 90% dos casos essa destruição ocorre por causa auto-imune e 10% dos casos a causa é idiopática. O tratamento exige o uso de insulina exógena (MARASCHIN et al., 2010).



O DM 2 é responsável por mais 90% dos casos, não possui componente auto-imune, acontece em geral após os 30 anos de idade em indivíduos com história familiar positiva (MARASCHIN et al., 2010). Sua causa se dá através da associação da resistência à ação da insulina e uma resposta inadequada compensatória da secreção de insulina (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010). Esse tipo de DM afeta 20% das pessoas com 65 anos de idade ou mais (MILECH et al., 2014).

O DMG pode ser diagnosticado durante a gravidez, sua intensidade é variada, e normalmente se resolve após o parto, podendo retornar alguns anos depois (SAMPAIO et al., 2006). Similar ao DM2, o DM gestacional associa-se tanto à resistência à insulina quanto à diminuição da função das células beta (MILECH et al., 2014).

Indivíduos com alto risco (com tolerância à glicose diminuída) em desenvolver DM podem prevenir ou retardar o aparecimento da doença, através de mudanças de estilo de vida, como redução de peso, aumento da ingestão de fibras, restrição energética moderada, restrição de gorduras e aumento da atividade física (SAMPAIO et al., 2006).

Doença de Alzheimer (DA)

A doença de Alzheimer (DA) foi descrita pela primeira vez por um médico neurologista alemão, chamado *Alois Alzheimer*, que observou e descreveu alterações no tecido cerebral de uma mulher que apresentou os primeiros sintomas demenciais por volta de 51 anos de idade (LUZARDO; GORINI; SILVA, 2006). Caracterizada por ser uma doença do cérebro de progressão lenta (OBI; IMAINVAN, 2011), considerada uma doença neurodegenerativa de origem ainda misteriosa e sem cura, cujas lesões cerebrais levam à morte progressiva de neurônios (PIVETTA, 2008).

O avanço da idade é o principal fator de risco para o desenvolvimento de DA, pois a maioria das pessoas diagnosticadas possuem 65 anos de idade ou mais, porém, em alguns casos a doença pode se desenvolver de forma prematura (5% dos casos) (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015). A sobrevivência média após o início dos sintomas é de aproximadamente oito anos (variando de 3 a 20 anos). Pacientes com DA normalmente morrem de infecções bacterianas, deficiências nutricionais, asfixia e trauma e não pela Doença de Alzheimer em si. As drogas disponíveis são capazes de retardar o agravamento dos sintomas durante 6 à 12 meses, porém esse resultado é eficaz apenas para a metade da população tratada (AKTER et al., 2001).



Vários mecanismos já foram descritos como envolvidos na causa da DA, como fatores genéticos, metabólicos, reações inflamatórias, cascata patogênica mitocondrial, estresse oxidativo, proteínas plasmáticas e cerebrais, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), deficiência de estrogênio, além de fatores ambientais. Nos últimos anos, a influência de fatores vasculares em associação com DA tem sido muito estudado (CAVALCANTI; ENGELGARDT, 2012).

As principais alterações neuropatológicas da DA são conhecidas como presença de emaranhados neurofibrilares intracelulares nos neurônios, depósito de proteína β amiloide em placas senis extracelulares e perdas neuronais (REVETT et al., 2013). Os emaranhados neurofibrilares surgem a partir de uma alteração química na estrutura da proteína tau, que é uma proteína responsável pela formação de microtúbulos que transportam nutrientes e informações dos prolongamentos dos neurônios ao seu corpo celular, quando essa proteína é modificada os microtúbulos são desestabilizados, levando ao um colapso desse sistema e à morte de neurônios (PIVETTA, 2008).

As placas senis são formadas pelo depósito de polipeptídeos $A\beta$ 40 e $A\beta$ 42, que são produzidos pela ação da β e γ secretase sobre a proteína precursora de amiloide (PPA), e a inibição dessas enzimas (β e γ secretase) poderia prevenir a produção de $A\beta$ e diminuir a formação dessas placas (MILECH et al., 2014). A PPA é uma proteína encontrada na membrana gordurosa que envolve as células nervosas. Pequenos agrupamentos de β amiloide podem bloquear a sinalização entre as células nas sinapses e podem também ativar as células do sistema imunológico que causam inflamações e devoram células deficientes (SCHEINFELD et al., 2002). O excesso de $A\beta$ provoca múltiplos mecanismos citotóxicos, como o aumento de Ca^{2+} intracelular, aumento do estresse oxidativo e ativação das cascatas de morte celular (NIIKURA; TAJIMA; KITA, 2006).

As perdas de células neuronais provocam a atrofia do cérebro, o número de células perdidas depende do grau de manifestações clínicas desenvolvidas pela DA (NIIKURA; TAJIMA; KITA, 2006). Muitos estudos indicam que a morte de células nervosas também esteja relacionada com o acúmulo ou aumento da produção de proteína β amiloide no cérebro (OBI; IMAINVAN, 2011).

Muitos estudos foram realizados na busca da compreensão dos fatores genéticos que contribuem para o surgimento da DA e a descoberta de mutações em gene precursores de PPA, genes das proteínas presenilina 1 (PSEN 1) e presenilina 2 (PSEN



2) passaram a ser considerados uma das causas da DA autossômica dominante, porém representa < 1%, sendo muito raro. Mas essas identificações de mutações nesses genes são importantes, pois fornecem informações sobre os mecanismos moleculares e vias envolvidas na patogênese da DA e contribui assim para diagnósticos e desenvolvimento de novas drogas (CAUWENBERGHE; BROECKHOVEN; SLEEGERS, 2015).

A apolipoproteína E (ApoE) é proteína muito importante na regulação da homeostase lipídica e no reparo neuronal, existem três formas de ApoE como E2, E3 e E4. O alelo E4 é produzido pelo fígado e pelos astrócitos no sistema nervoso central (SNC), está presente em cerca de 25% da população em geral (PITITTO; FILHO; CENDOROGLIO, 2008) e é considerado um forte fator de risco genético para DA de início precoce e tardio (CAUWENBERGHE; BROECKHOVEN; SLEEGERS, 2015). Sendo que indivíduos heterozigotos de E4 tem três vezes mais risco de desenvolver DA e homozigotos possuem oito vezes mais risco de ter a doença aos 75 anos de idade em comparação com os portadores do alelo E3. Enquanto que portadores do alelo E2 usufruem de um efeito protetor em relação à DA. A causa pela qual os indivíduos portadores de E4 serem mais propensos a essa patologia estaria relacionada com a maior afinidade pela proteína $A\beta$ e sua agregação com formação de fibrilas que se incorporariam às placas senis (MILECH et al., 2014).

Outra alteração envolvida com a DA é o comprometimento e perda neuronal no núcleo de base de Meynert, que leva a perda de colina-acetil-transferase (ChAT), como consequência dessa perda ocorre a redução na capacidade de síntese de acetilcolina (ACh) (VALE et al., 2011). Estudos apontam que há uma redução de 50% a 90% na atividade da ChAT (PEÇANHA; NERI, 2007) e nas fases iniciais da DA ocorre a perda também de receptores nicotínicos, resultando então em redução na atividade colinérgica, onde se acredita que parte dos sintomas desenvolvidos pela DA decorra desse déficit e que a correção nesse déficit pode trazer uma melhora clínica (VALE et al., 2011).

Diabetes *mellitus* (DM) como comorbidade para o desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA)

Muitos estudos têm mostrado que doenças como hipertensão arterial, dislipidemias, doenças infecciosas e o diabetes *mellitus* (DM) são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de doença de Alzheimer (DA) (NITRINI, 2009). Um estudo



realizado com 254 idosos de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 60 anos, sendo 44 idosos diagnosticados com DM 2 e 210 idosos do grupo controle da população geral, demonstrou que o estado cognitivo era mais prejudicado nos pacientes portadores de DM 2, indicando que a hiperglicemia pode ser um fator significativo para incidência de Alzheimer e uma causa secundária de demência (LOPES; ARGIMON, 2010).

Por muito tempo, pensava-se que o cérebro não era sensível a ação da insulina, mas muitos estudos comprovaram que a insulina consegue atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) a partir da circulação sanguínea e consegue atingir o cérebro através de um mecanismo dependente de receptor. O transporte periférico de insulina através da BHE pode ocasionar hiperinsulinemia ou hipoinsulinemia, que são muito importantes para a sinalização de insulina cerebral (MATIOLI; NITRINI, 2015).

Genes IGF – 1 e IGF – 2 que são fatores de crescimento semelhantes a insulina, são expressos em neurônios e células gliais em todo o cérebro e os mais elevados níveis de expressão são encontrados em estruturas alvos atingidas por doenças neurodegenerativas. No SNC a insulina e IGF realizam a sinalização na manutenção da função cognitiva (MONTE, 2012), em funções relacionadas a aprendizagem e memória, neuromodulação e neuroproteção, controle de ingestão alimentar e controle de peso, e reprodução. E portanto, qualquer distúrbio relacionado a insulina e seus receptores pode contribuir ou em alguns casos podem desempenhar um papel principal no desenvolvimento e progressão de doenças neurodegenerativas e distúrbios neuropsiquiátricos (GHASEMI et al., 2013).

A hiperglicemia que é o estado clínico desenvolvido no DM contribui para o aumento do estresse oxidativo e formação de produtos de glicação avançada, que são fatores que auxiliam no desenvolvimento da resistência à insulina intracerebral.

A DM pode causar amiloidogênese pelo aumento da resistência à insulina no tecido cerebral. A amiloidogênese é responsável pela produção de substância β amiloide intracerebral, sendo este o principal fator relacionado ao desenvolvimento da DA a partir de uma doença metabólica (BOMFIM et al., 2012).

Muitos estudos epidemiológicos encontraram associação positiva entre hiperinsulinemia e alteração cognitiva ou demência do tipo Alzheimer em humanos (KUUSISTO et al. 1993), enquanto que estudos experimentais demonstraram que a infusão de insulina cerebral melhorou a memória dos ratos, e isso se explicaria pelo fato de que em humanos a hiperinsulinemia encontrada é resultante da resistência à insulina,

caracterizando a deficiência funcional desse hormônio (PITITTO; FILHO; CENDOROGLO, 2008). Outros estudos sugerem que a enzima degradadora de insulina (EDI) em neurônio e micróglia seria responsável pela degradação de β amiloide, e a hiperinsulinemia compete pela ação da enzima, resultando em prejuízo na degradação da proteína β amiloide (PARK et al, 2000).

Anormalidades metabólicas relacionados à insulina e IGF cerebral interrompem as vias que regulam a sobrevivência neuronal, produção de energia, expressão de genes e plasticidade cerebral. A inibição desses fatores contribuiria para a neurodegeneração por aumento de cinases que fosforilam a proteína tau de maneira anormal, que produzem proteína β amiloide, regulação dos níveis de estresse oxidativo que lesam proteínas, o DNA e os lipídeos, causando disfunção mitocondrial e ativação de cascatas inflamatórias e pró-apoptóticas (CAVALCANTI; ENGELGARDT, 2012).

Um estudo transversal realizado com pacientes chineses com idade acima dos 50 anos de idade em uma comunidade urbana, visava avaliar a prevalência de demência nesses pacientes e avaliar o efeito genótipo da ApoE. Os pacientes foram submetidos a entrevistas para demência e fatores de riscos relacionados e foram realizadas coletas de amostras sanguíneas em jejum para avaliação da glicose e ApoE. Onde foi demonstrado que a prevalência de todas as causas de demências, DA e demências vasculares em diabéticos foram mais elevadas do que em relação aos pacientes não diabéticos, portadores da ApoE – E4 que eram diabéticos apresentaram maior prevalência de demência e DA (9,2% diabéticos e 3,3% não diabéticos). Então neste estudo mostrou que a prevalência de demência foi significativamente maior nos pacientes diabéticos e a presença do alelo E 4 da ApoE reforçava ainda mais o risco (ZHAO et al., 2012).

Além do estresse oxidativo, dos produtos de glicação avançada, da resistência à insulina, déficits em IGF e o aumento da substância β amiloide, a genética também aparece ser envolvida com a associação entre DM e problemas de cognição (PITITTO; FILHO; CENDOROGLO, 2008). Essas hipóteses (relatadas resumidamente na Tabela 1 na página seguinte, trazendo os fatores e suas possíveis alterações) tem feito a comunidade científica chamar essa possível relação como “Diabetes mellitus tipo 3” (IBIAPINA et al., 2011).

Tabela 1. Fatores responsáveis pela associação entre a DM e DA

Fatores	Possíveis alterações	Referências
Resistência à insulina intracerebral	Aumento da produção de proteína β amiloide.	BOMFIM et al., 2012.
Estresse oxidativo	Favorece a formação de A β , fosforilação de proteína tau e formação de emaranhados neurofibrilares.	LOPES; OLIVEIRA; FORTUNATO, 2008.
Produtos de glicação avançada	Podem modificar as estruturas intracelulares, sinalização entre células e moléculas, produção de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento.	BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008.
Déficits de IGF	Desenvolve alterações neuronais, como distrofia neuroaxonal e assim predis põem a apoptose celular.	PITITTO; FILHO; CENDOROGLO, 2008.
ApoE-E4	Diabéticos maior chance de apresentarem ApoE – E4.	ZHAO et al, 2012.

Fonte: Autores, 2016.

Considerações Finais

A presente revisão bibliográfica observou que fatores como resistência à insulina, déficits de sinalização de fatores de crescimento semelhantes à insulina, genética, estresse oxidativo e produtos de glicação avançada desencadeadas pela diabetes *mellitus*, contribuem para que essa doença metabólica seja considerada possíveis causas de comorbidade para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Ficando claro que qualquer distúrbio relacionado a insulina e seus receptores pode contribuir ou em alguns casos podem desempenhar um papel principal no



desenvolvimento e progressão de doenças neurodegenerativas (DA por exemplo) e distúrbios neuropsiquiátricos.

Dessa forma, medidas comportamentais que previnam o surgimento de diabetes *mellitus*, como controle dietético, redução de peso e prática de exercícios físicos, podem ser úteis para a prevenção contra a doença de Alzheimer, pois ajudam a reduzir o risco de aparecimento de diabetes *mellitus* ou resistência insulínica que está envolvida nas alterações ocorridas na doença de Alzheimer. Assim como atividades que estimulam e aumentam a cognição, como leituras, jogos e atividades esportivas são considerados fatores de prevenção para demências.

O diagnóstico da doença de Alzheimer ainda continua sendo clínico, porém a comunidade científica tem buscado constatação de marcadores biológicos que possam auxiliar e tornar o diagnóstico precoce mais confiável. Diante de todos os estudos observados, pode-se concluir que os biomarcadores conhecidos até o momento, são indicados somente para a pesquisa científica e não são recomendados para diagnóstico definitivo da doença.

A pesar das fortes evidências associando a DM e a DA ainda são necessários mais estudos que complementem a relação entre essas duas doenças.

Fonte financiadora: UNIBAVE.

REFERÊNCIAS

AKTER et al. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, n. 3, p. 365 – 376, 2011. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3045545/>, acesso em 05 de outubro de 2015.

ALUISE; C. D., SOWELL; R. A., BUTTERFIELD; D. A. Peptídeos e proteínas no plasma e no líquido cefalorraquidiano como biomarcadores para a previsão, o diagnóstico e monitoramento da eficácia terapêutica da doença de Alzheimer. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)**, v. 1782, n. 10, p. 549 – 558, Out., 2008. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2629398/>, acesso em 19 de outubro de 2015.

ALZHEIMER 'S ASSOCIATION, 2015. Disponível em <http://alz.org/br/demencia-alzheimer>, acesso em 06 de outubro de 2015.



AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 33, n. 1, p. 62 – 69. Disponível em http://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement_1/S62.full, acesso em 18 de outubro de 2015.

APRAHAMIAN; Ivan, MARTINELLI; José E., YASSUDA; Mônica S. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 7, n. 27, p. 27 – 35, 2009. Disponível em <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2009/v7n1/a27-35.pdf>, acesso em 19 de outubro de 2015.

ATLAS DIABETES. **Federação Internacional de Diabetes**, 6ª ed. Disponível em https://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf, acesso em 27 de setembro de 2015.

BARBOSA; Júnia H. P., OLIVEIRA; Suzana L.; SEARA; Luci T. e. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolismo**, v. 52, n. 6, São Paulo, Ago., 2008.

BOMFIM et al. Na anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer`s disease – associated A β oligomers. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 122, n. 4, p. 1339 – 1353, 2012. Disponível em <http://www.jci.org/articles/view/57256/pdf>, acesso em 12 de outubro de 2015.

CAUWENBERGHE; Caroline V., BROECKHOVEN; Christine V., SLEEGERS, Kristel. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. **Official Journal of the American College of Medical Genetics and Genomics**, 2015. Disponível em <http://www.nature.com/gim/journal/vaop/ncurrent/pdf/gim2015117a.pdf>, acesso em 18 de outubro de 2015.

CAVALCANTI, José L. de S.; ENGELHARDT, Elias. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 48, n. 4, p. 21 -29, 2012. COSTA et al. Estudo comparativo dos parâmetros antropométricos e pulmonares entre idosas ativas e sedentárias. **Revista Geriatria & Gerontologia**, v. 8, n. 4, p. 204 – 210, Out./Nov./Dez., 2014.

CRAIG; Schapiro R., FAGAN; A. M., HOLTZMAN; D. M. Biomarkers of Alzheimer`s disease. **Neurobiology of Disease**, v. 35, n. 2, p. 128 – 140, Aug., 2009.

DIAS et al. O treinamento de força, melhora os sintomas climatérios em mulheres sedentárias na pós-menopausa. **ConScientiae Saúde**, São Paulo, v. 12, n. 2, Abr./Jun., 2013, p. 249 – 258.

DISEASE INTERNATIONAL DE ALZHEIMER, Alzheimer`s Statistic - 2015. Disponível em <http://www.alzheimers.net/resources/alzheimers-statistics/>, acesso em 05 de outubro de 2015.

FORLENZA; Orestes V., DINIZ; Breno S., GATTAZ; Wagner F. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer`s disease. **BMC Med**, v. 8, n. 89, 2010.



FRANCISCO et al. Diabetes auto-referido em idosos: prevalência, fatores associados e práticas de controle. **Caderno de Saúde Pública**, v. 26, n. 1, Rio de Janeiro, Jan., 2010.
FROTA et al. Critérios de diagnóstico de doença de Alzheimer. **Dementia e Neuropsychologia**, v. 5, n. 1, p. 5 – 10, Jun., 2011.

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4 ed. São Paulo: Atlas, 2002.

GHANI; Muhammad A. A., TRIPATHY; Devjit, FRONZO; Ralph A. D. Contributions of β Cell Dysfunction and Insulin Resistance to the Pathogenesis of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. **Diabetes Care**, v. 29, n. 5, p. 1130 – 1139, May., 2006. Disponível em <http://care.diabetesjournals.org/content/29/5/1130.full>, acesso em 24 de outubro de 2015.

GHASEMI et al. Brain insulin dysregulation: Implication for neurological and neuropsychiatric disorders. **Molecular Neurobiology**, v. 47, n. 3, p. 1045 – 1065, Jun., 2013. Disponível em <http://link.springer.com/article/10.1007/s12035-013-8404-z>, acesso em 12 de outubro de 2015.

HONG et al. Glycosylated hemoglobina A1c as a marker predicting the severity of coronary artery disease and early outcome in patients with stable angina. **Lipids in Health and Disease**, v. 13, n. 89, 2014. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4070346/>, acesso em 08 de outubro de 2015.

IBIAPINA et al. Doença de Alzheimer como uma forma de Diabetes Cérebro-Específica – Uma revisão. **FACENE/FAMENE – Faculdades de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança**, v. 9, n. 2, 2011. Disponível em <http://www.facene.com.br/wp-content/uploads/2010/11/2011-2-pag-59-64-Doen%20%94%9C%20BAa-de-Alzheimer.pdf>, acesso em 09 de outubro de 2015.

JACK JR et al. Introduction to revised criteria for the diagnosis of Alzheimer Association Workgroups. **Alzheimers Dement**, v. 7, n. 3, p. 257 – 262, Mai., 2011.

KUUSISTO et al. Essential hypertension and cognitive function. The role of hyperinsulinemia. **Hypertension**. 22(5):771-9, Nov., 1993. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8225537>, acesso em 08 de outubro de 2015.

LOPES; J. Pedro., OLIVEIRA; M. Sílvia, FORTUNATO; J. Soares 2008. Oxidative stress and its effects on insulin resistance and pancreatic beta-cells dysfunction: relationship with type 2 diabetes mellitus complications. **Acta Medica Portuguesa**, v. 21, n. 3, 2008.

LOPES, Regina M. F.; ARGIMON, Irani I. de L. Idosos com diabetes mellitus tipo 2 e o desempenho cognitivo no teste Wisconsin de classificação de cartas (WCST). **Journal Universitas Psychologic**, Colombia, v. 9, n. 3, p. 697 – 713, 2010. Disponível em <http://www.scielo.org.co/pdf/rups/v9n3/v9n3a08>, acesso em 17 de outubro de 2015.

LUZARDO; Adriana R.; GORINI, Maria Isabel P. C.; SILVA, Ana Paula S. S. da. Características de idosos com Doença de Alzheimer e seus cuidadores: Uma série de



casos em um serviço de neurogeriatria. **Texto Contexto de Enfermagem, Florianópolis**, v. 15, n. 4, p. 587 – 594, Out./Dez., 2006. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/tce/v15n4/v15n4a06>, acesso em 08 de outubro de 2015.

MARASCHIN, et al. Classificação do diabete mellitus. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 2, São Paulo, Ago. 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010001200025, acesso em 20 de setembro de 2015.

MATIOLI, Maria N. P. S.; NITRINI, Ricardo. Mechanisms linking brain insulin resistance to Alzheimer`s disease. **Dement Neuropsychol**, v. 9, n. 2, p. 96 – 102, 2015.

MATTSSON, Niklas. CSF biomarkers in neurodegenerative diseases. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 49, n. 3, Mar., 2011.

MENDONÇA; Márcia P., SQUASSONI; Carolina E., ZANNI; Karina P. **Estudo interdisciplinar do envelhecimento**, Porto Alegre, v. 15, n. 1, p. 99 – 115, 2010. Disponível em: <http://www.seer.ufrgs.br/RevEnvelhecer/article/viewFile/11437/10919>, acesso em 27 de setembro de 2015.

MILECH et al. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo, 2014 - 2015, p. 361 – 364.

MIRJANA et al. Atualização sobre o núcleo o desenvolvimento de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano para doença de Alzheimer. **Croatian Medical Journal**, v. 55, n. 4, p. 347 – 365, Ago., 2014. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4157375/>, acesso em 19 de outubro de 2015.

MONTE, Suzanne M. de L. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer`s Disease. **Current Alzheimer Research**, v. 9, n. 1, p. 35 – 36, Jan., 2012.

NATHAN et al. Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance. **Diabetes Care**, v. 30, n. 3, Mar., 2007. Disponível em <http://care.diabetesjournals.org/content/30/3/753.full.pdf>, acesso em 24 de outubro de 2015.

NIKURA; Takako; TAJIMA, Hirohisa; KITA, Yoshiko. Neuronal Cell Death in Alzheimer`s Disease and a Neuroprotective Factor, Humanin. **Current Neuropharmacology**, v. 4, n. 2, p. 139 – 147, Apr., 2006. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2430668/>, acesso em 08 de outubro de 2015.

NITRINI et al. Diagnóstico de Doença de Alzheimer no Brasil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 63, n. 3, p. 720 – 727, 2005. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/anp/v63n3a/a34v633a.pdf>, acesso em 17 de outubro de 2015.

NITRINI, Ricardo. Dementia in the developing world. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 3, n. 1, p. 1, Mar., 2009.



OBI, J. C.; IMAINVAN, A. A. Decision Support System for the Intelligent Identification of Alzheimer using Neuro Fuzzy logic. **International Journal on Soft Computing**, v. 2, n. 2, May., 2011. Disponível em <http://www.airccse.org/journal/ijsc/papers/2211ijsc03.pdf>, acesso em 08 de outubro de 2015.

PARK et al. Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. **Physiol Behav.** Feb;68(4):509-14, 2000. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10713291>, acesso em 08 de outubro de 2015.

PEÇANHA, Maria A. P.; NERI, Vanderson C. Estudo Neuropatológico e Funcional da Doença de Alzheimer. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 2, n. 1, 2007.

PITITTO, Bianca de A.; FILHO, Clineu de M. A.; CENDOROGLIO, Maysa S. Déficit cognitivo: mais uma complicação do diabetes melito? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolismo**, v. 52, n. 7, São Paulo, Out., 2008.

PIVETTA, Marcos. Diagnóstico nosológico de demência em população brasileira. **Pesquisa realizada na Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, p. 16 – 21, Nov., 2008. Disponível em http://www.revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2008/11/16_21.pdf, acesso em 08 de outubro de 2015.

QIU et al. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. **Dialogues Clinical Neuroscience**, v. 11, n. 2, p. 111 – 128, 2009. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181909/>, acesso em 08 de outubro de 2015.

REVETT et al. Glutamate system, amyloid β peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. **Journal of Psychiatry & Neuroscience**, v. 38, n. 1, p. 6 – 23, Jan., 2013. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3529221/>, acesso de 08 de outubro de 2015.

SAKAI, Ana Paula F. S.; MEDEIROS, Fabíola V. DA F.; OLIVEIRA, Mariany M. Etanol e cognição em idosos. **Revista Geriatria & Gerontologia**, v. 8, n. 4, p. 242, Out./Nov./Dez. 2014.

SAMPAIO et al. Diabetes mellitus. Cadernos de Atenção Básica, nº 16, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, Brasília – DF, 2006.

SEINO et al. Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 1, n. 5, p. 212 – 228, Oct., 2010. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4020724/>, acesso em 24 de outubro de 2015.

SCHMIDT et al. **Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. Saúde no Brasil**, 2011. Disponível em



<http://www.uniad.org.br/desenvolvimento/images/stories/pdf/brazilpor41.pdf>, acesso em 17 de outubro de 2015.

SCHEINFELD et al. Jun NH2-terminal kinase (JNK) interacting protein 1 (JIP 1) binds the cytoplasmic domain of the Alzheimer's beta – amyloid precursor protein (APP). **The Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 5, p. 3767 – 3775, Nov., 2002. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11724784>, acesso em 08 de outubro de 2015.

TELES, Sheylle A. da S. Relação entre o perfil nutricional e parâmetros bioquímicos em crianças e adolescentes com Diabetes mellitus tipo 1. **Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás**, 2010.

VALE et al. Doença de Alzheimer: Tratamento. **Dement Neuropsychol**, v. 5, n. 1, p. 34 – 48, Jun., 2011.

ZHAO et al. Synergistic effect between apolipoprotein E – E4 and diabetes mellitus for dementia: result from a population – based study in urban China. **Journal of Alzheimer`s Disease**, v. 32, n. 4, p. 1019 – 1027, 2012. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22890095>, acesso em 25 de outubro de 2015.