

**Instituto Politécnico de Bragança – Ciências Aplicadas à
Saúde**

**Relação entre diabetes e doença de Alzheimer:
mecanismos fisiopatológicos comuns, meios de
diagnóstico e uso de antidiabéticos**

Diogo Rafael Matos Lima

**Dissertação apresentada à Escola Superior de Saúde de Bragança do
Instituto Politécnico de Bragança para obtenção do Grau de Mestre
em Ciências Aplicadas à Saúde – Ramo da Biotecnologia**

**Orientadora: Isabel Cristina Jornal Freire Pinto
Coorientadora: Olívia Rodrigues Pereira**

**Bragança
Outubro 2021**

Diogo Rafael Matos Lima

Relação entre diabetes e doença de Alzheimer: mecanismos fisiopatológicos comuns, meios de diagnóstico e uso de antidiabéticos

A presente dissertação aborda a potencial relação existente entre a diabetes e a doença de Alzheimer, verificando os mecanismos fisiopatológicos comuns, meios de diagnóstico das duas doenças e a possibilidade de uso de antidiabéticos no tratamento da doença de Alzheimer.

**Bragança
Outubro 2021**

Dedicatória

A toda a minha família por me terem apoiado durante esta fase da minha educação, especialmente durante estes tempos difíceis em que vivemos causados pela pandemia do vírus COVID-19.

Aos investigadores/cientistas que permitiram a realização desta dissertação e que estão a dar o seu melhor para melhorar o estilo de vida das pessoas que sofrem de diabetes e doença de Alzheimer e para prevenir e/ou adiar o seu aparecimento.

A todas as pessoas que sofrem de diabetes e doença de Alzheimer e que lutam diariamente para poderem ter o melhor conforto possível.

Agradecimento

Agradeço à Professora Josiana Vaz e à Professora Paula Coutinho por me terem ajudado a direcionar a minha dissertação para o caminho que ela tomou.

Agradeço à Professora Isabel Pinto e à Professora Olívia Pereira por me terem orientado na realização desta dissertação.

Índice

Índice.....	ii
Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos	iv
Índice de Figuras	vi
RESUMO.....	vii
ABSTRACT	viii
1 – INTRODUÇÃO	1
2 – OBJETIVOS.....	3
3 – ENQUADRAMENTO TEÓRICO.....	4
3.1 – Diabetes	4
Classificação e Patogénese da Diabetes	4
Fatores de Risco.....	6
Traços Clínicos	7
Diagnóstico	8
Tratamento	9
3.2 – Doença de Alzheimer	12
Patogénese.....	12
Estágios	14
Fatores de Risco.....	15
Traços Clínicos	16
Diagnóstico	17
Tratamento	20
4 – METODOLOGIA	22
4.1 – Desenho do estudo	22
4.2 – Recolha de dados	22
4.3 – Estratégia de pesquisa	22
4.4 – Critérios de elegibilidade.....	23

Critérios de inclusão	23
Critérios de exclusão	24
4.5 – Artigos incluídos para revisão.....	24
5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5.1 – A Relação entre Diabetes e Doença de Alzheimer	31
<i>Pathways</i> comuns	31
Modificadores de relação	35
5.2 – Diagnóstico da Diabetes e Doença de Alzheimer	38
Biomarcadores	38
5.3 – Potencial da Utilização de Antidiabéticos no Tratamento da Doença de Alzheimer.....	41
Metformina.....	41
Sulfonilureias	42
Tiazolidinedionas (Glitazonas).....	43
<i>Glucagon-like peptide-1</i> e seus análogos	44
Inibidores de Dipeptidil peptidase 4.....	45
Insulina	45
6 – CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

A β – Peptídeos beta-amilóide

AGIs – Inibidores das α -Glucosidases

Akt – Proteína quinase B

AMPK – Proteína quinase ativada por AMP

ApoE – Apolipoproteína E

AVC – Acidente vascular cerebral

CID – Classificação Internacional de Doenças

CID-10 – 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com Saúde

CRP – Proteína C-reativa

DA – Doença de Alzheimer

DCL – Défice Cognitivo Ligeiro

DPP-4 – Dipeptidil peptidase 4

DPP-4i – Inibidores de Dipeptidil peptidase 4

DSM – Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM)

DT1 – Diabetes tipo I

DT2 – Diabetes tipo II

EDI – Enzima degradante de insulina

GLP-1 – *Glucagon-like peptide-1*

HbA1c – Hemoglobina glicada

HDL – Lipoproteínas de alta densidade

IFF – Índice de fluxo de fusão

LCR – Líquido cefalorraquidiano

LDL – Lipoproteínas de baixa densidade

Lp-PLA2 – Fosfolipase associada a lipoproteína A2

Lpa – Lipoproteína (a)

LRP-1 – *Lipoprotein receptor-related protein 1*

MeSh – Medical Subject Headings

NMDA – N-metil D-aspartato

OMS – Organização Mundial de Saúde

PGAs – Produtos de glicação avançada

PPAR- γ – Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama

Prp^C – Proteínas do prião celulares

PS – Placas senis

PSEN1 – Presenilina 1

PSEN2 – Presenilina 2

RM – Ressonância magnética

RPGA – Receptores de produtos glicação avançada

SGLT2i – Inibidores do SGLT2

SORT1 – Sortilina

TC – Tomografia computadorizada

TNC – Transtornos neuro cognitivos

TTG-75g – Teste oral de tolerância da glicose

TZDs – Tiazolidinedionas

Índice de Figuras

Figura 1 – Processamento da Proteína Precursora da Amilóide em Beta-Amilóide. – Pág. 13

Figura 2 – Formação dos Agregados Neurofibrilares. – Pág.14

Figura 3 – Contribuição da DT2 e resistência a insulina na neurodegeneração. – Pág. 30

Figura 4 – Desregulação de adiponectina no mecanismo da DA. – Pág. 38

RESUMO

Tanto a diabetes como a doença de Alzheimer constituem problemas de saúde a nível mundial, afetando centenas de milhões de pessoas, especialmente nos países desenvolvidos. Estudos recentes indicam que estas duas doenças têm uma certa ligação, partilhando alguns mecanismos fisiopatológicos.

Esta dissertação pretende estudar a possível relação da diabetes com a doença de Alzheimer através da existência de mecanismos fisiopatológicos comuns entre elas, bem como de biomarcadores usados para o diagnóstico das duas doenças. Também se pretendeu observar o potencial do uso dos antidiabéticos na terapêutica da doença de Alzheimer.

O presente trabalho consiste numa revisão narrativa da literatura referente aos mecanismos e biomarcadores comuns da diabetes e doença de Alzheimer, bem como o potencial uso de antidiabéticos na terapêutica da doença de Alzheimer. Foi feita uma pesquisa exaustiva, seguindo um protocolo prévio, nas bases de dados da PubMed e Cochrane Library, usando descritores validados no MESH *terms*, incluindo artigos publicados até a um período de dez anos, nas línguas portuguesa e inglesa e que satisfizessem os critérios de elegibilidade, no sentido de serem incluídos na revisão.

Os 28 artigos obtidos foram considerados como tendo resultados favoráveis para a confirmação da potencial relação entre a diabetes e a doença de Alzheimer. Foi possível observar mecanismos fisiopatológicos e biomarcadores comuns entre as duas doenças, bem como estabelecer um potencial uso de antidiabéticos na terapêutica da doença de Alzheimer. No entanto, revela-se sobretudo necessário desenvolver estudos mais aprofundados, principalmente no que ao último tópico diz respeito.

Palavras-chave: Diabetes; Doença de Alzheimer (DA); Diagnóstico da diabetes; Diagnóstico da doença de Alzheimer; Biomarcadores; Tratamento da diabetes; Tratamento da doença de Alzheimer; Agentes hipoglicémicos

ABSTRACT

Both diabetes and Alzheimer's disease are worldwide health diseases, affecting hundreds of millions of people, especially those living in developed countries. Recent studies indicate that these two diseases have a certain connection, sharing some pathophysiological mechanisms.

This dissertation intends to study the possible association between diabetes and the Alzheimer's disease through the existence of pathophysiological mechanisms that are common between them, as well common biomarkers to both of them. It is also wanted to observe the potential for the use of antidiabetic drugs in the therapeutics of the Alzheimer's disease.

The present work is a narrative literature review that references the mechanisms and biomarkers that are common to both diabetes and Alzheimer's disease, as well the potential use of antidiabetic drugs in the therapeutics of the Alzheimer's disease. An exhaustive search was carried out, following a previous protocol, in the PubMed and Cochrane Library databases, using descriptors validated in MESH terms, including articles published up to a period of ten years, in Portuguese and English and meeting the criteria of eligibility, in the sense of being included in the review.

The 28 obtained articles were observed as having favorable results for the confirmation of the potential association between the diabetes and the Alzheimer's disease. It was possible to observe pathophysiological mechanisms and biomarkers that are common between the two diseases, as well to establish a potential for the use of antidiabetic drugs in the therapeutics of the Alzheimer's disease. However, it is above all necessary to develop further studies, especially regarding the last topic.

Keywords: Diabetes; Alzheimer's disease (AD); Diabetes diagnosis; Alzheimer's disease diagnosis; Biomarkers; Diabetes therapeutics; Alzheimer's disease therapeutics; Hypoglycemic Agents

1 – INTRODUÇÃO

A diabetes é considerada como sendo uma das pandemias do século XXI por ser atualmente um problema à escala mundial, devido a complicações e mortalidade associadas. Em 2019, foi verificado que 9,3% da população mundial (cerca de 463 milhões dos adultos entre os 20 e os 79 anos) vive com diabetes, enquanto 7,5% (374 milhões dos adultos na mesma força etária) vive com pré-diabetes, fazendo com que a doença ocupe o 4º lugar entre as maiores causas de óbito por doenças crónicas não transmissíveis (1; 2).

No entanto, o facto de as pessoas, através do tratamento, estarem a viver mais tempo com diabetes, também ficam sujeitas ao aparecimento de novas complicações, como a demência. A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, contando entre 60% a 80% dos casos, onde há um défice progressivo da memória, funções cognitivas e mudanças de comportamento e personalidade, sendo que a idade avançada é o principal fator de risco para a patologia (3; 4). No entanto, é possível criar uma clara associação entre a diabetes e a DA, por estas possuírem características clínicas e bioquímicas semelhantes que sugerem mecanismos patológicos comuns (3).

A pertinência deste tema advém do aumento do número de estudos referentes à potencial relação entre diabetes e da DA. Também provém da necessidade de novas formas de diagnóstico e tratamento para as duas doenças e que podem ser desenvolvidas graças aos mecanismos comuns existentes entre as mesmas.

Através do estudo dos mecanismos patológicos comuns entre a diabetes e a DA, pode ser possível estabelecer formas de melhor entender as duas doenças e, assim, encontrar melhores formas de melhorar o seu diagnóstico através de biomarcadores comuns.

E ainda, ao avaliar o potencial efeito que os medicamentos antidiabéticos podem ter no tratamento da DA, poderá justificar-se a necessidade de estudos mais aprofundado dos medicamentos antidiabéticos e os seus potenciais efeitos na DA a fim de criar uma terapêutica mais eficiente para a diabetes e a DA em simultâneo, o que pode beneficiar a saúde dos doentes de forma considerável.

Numa primeira fase desta dissertação, após a descrição dos objetivos da mesma, foi feita uma revisão sobre as duas doenças a fim de consolidar o conhecimento sobre elas,

observando a sua respetiva patogénese, a forma como são diagnosticadas e ainda os seus respetivos tratamentos.

De seguida, foi identificada e descrita toda a metodologia seguida para a concretização desta dissertação, onde foram identificadas as bases de dados usadas, os descritores, os critérios de elegibilidade dos estudos incluídos nesta revisão, a fim de assegurar a qualidade deste trabalho.

A fase seguinte visou demonstrar os resultados obtidos e respetiva discussão que foi dividida em três partes tendo em conta os objetivos da dissertação. Na primeira parte, foram discutidos os dados de artigos referentes aos mecanismos fisiopatológicos (*pathways*) da diabetes e da DA e a compreensão da mecânica comum existente entre elas, tendo sido mencionados modificadores de relação comuns.

Seguidamente, foi realizada a discussão dos artigos referentes à identificação de biomarcadores que possam simultaneamente ser utilizados para auxiliar o diagnóstico tanto da diabetes como da DA.

Por fim, numa última fase, foi feita uma discussão sobre os resultados obtidos referentes ao potencial de medicamentos antidiabéticos como forma de tratamento da DA.

Com este trabalho, pretendeu-se responder à seguinte questão: de que forma a diabetes e a DA estão relacionadas entre si? Ao encontrar a resposta para esta questão, espera-se que seja possível melhor aprofundar a possibilidade de encontrar formas mais efetivas de diagnosticar as duas doenças e obter melhores alternativas de tratamento da DA com recurso a antidiabéticos.

2 – OBJETIVOS

Esta dissertação, sob a forma de revisão narrativa da literatura, tem os seguintes objetivos:

- Descrever os mecanismos patológicos comuns da diabetes e da DA;
- Identificar os biomarcadores comuns da diabetes e da DA;
- Observar o potencial uso dos antidiabéticos no tratamento da DA.

3 – ENQUADRAMENTO TEÓRICO

3.1 – Diabetes

A diabetes trata-se de um conjunto de alterações metabólicas que resulta numa hiperglicemia crónica causada pela deficiência de insulina ou por problemas na sua ação (1; 5; 6).

Os níveis glicémicos num indivíduo oscilam diariamente num complexo sistema de regulação e contra regulação a fim de prevenir situações extremas, recorrendo a um controlo hormonal para manter a concentração adequada de glicose (1).

- Quando há aumento do nível de glicose no sangue, há aumento da secreção de insulina através das células- β do pâncreas. Este aumento estimula a glicogénese e glicólise, causando produção de glicogénio e piruvato respetivamente (1);
- Quando há decréscimo significativo do nível da glicose no sangue, há inicialmente um decréscimo da secreção de insulina. Se o decréscimo continuar, há o aumento da secreção de glucagon pelas células- α do pâncreas que estimula a produção hepática de glicose através da glicogenólise (degradação do glicogénio) e da gliconeogénese (conversão do ácido láctico, aminoácidos e glicerol de novo em glicose) (1).

Quando há falha nesta regulação, surgem então as situações de diabetes (1).

Classificação e Patogénese da Diabetes

Os processos de patogénese envolvidos na diabetes são diversos, bem como o seu tratamento. Por isso mesmo, a classificação da diabetes relaciona-se com os mecanismos da patogénese da hiperglicemia, o que condiciona o tipo de tratamento. Pode acontecer que um indivíduo não se encaixe facilmente em apenas uma das classes. Por exemplo, uma mulher com diabetes gestacional pode continuar a ser hiperglicémica após o parto e poder vir a desenvolver diabetes tipo II (6; 7).

Diabetes Tipo 1

A diabetes tipo I (DT1), que engloba 5 a 10% dos casos de diabetes, é uma doença autoimune com uma elevada morbidade, caracterizada pela destruição autoimune das células- β pancreáticas produtoras de insulina, levando progressivamente a uma deficiência de insulina e resultante hiperglicemia (1; 6; 8).

A DT1 não só tem predisposições genéticas, como está relacionada com outros fatores, como vírus (*rubella*, rotavírus...) e níveis baixos de vitamina D (5; 9; 10). O papel de fatores externos permanece discutível, apesar de a obesidade não ser incompatível com o diagnóstico. Quando não tratada, a deficiência de insulina leva a uma degradação progressiva, com uma hiperglicemia, cetoacidose, fome e morte (5).

Apesar de típica em crianças e adolescentes, ela pode surgir no adulto (*Latent autoimmune diabetes in adults*), mas, como nestes casos as células β podem reter alguma atividade residual, a cetoacidose pode ser mascarada durante anos, levando a uma classificação errónea de tipo 2 (em cerca de 5 a 10% dos casos) (1; 11).

Diabetes Tipo 2

A diabetes tipo II (DT2), também referida anteriormente como diabetes não-dependente de insulina, é o tipo de diabetes mais comum no adulto (90 a 95%). Por estar associada a um estilo de vida pouco saudável (como má alimentação e sedentarismo), pode ocorrer mais cedo, uma vez que também se verifica em indivíduos jovens e a sua incidência em adolescentes tem vindo a aumentar (5; 6; 8; 12). A fim de evitar o aumento dessa incidência, é necessário não só uma sensibilização na mesma família, mas também na comunidade (12).

Ao contrário da DT1, a DT2 caracteriza-se pela resistência periférica à insulina, especialmente nas células musculares, pelo aumento de produção de glicose pelo fígado e por alterações na secreção pancreática de insulina (5; 8). Neste tipo de diabetes acontece de forma rara e espontânea a cetoacidose, mas, quando ocorre, é devido a uma associação com stress causado por outra doença sobretudo de carácter inflamatório (6).

Numa fase inicial, os indivíduos com DT2 apresentam níveis de insulina normais ou ligeiramente elevados quando em jejum. Mas, gradualmente, atingem concentrações desproporcionalmente elevadas em relação aos níveis de glicose no sangue. Isto leva a um progressivo comprometimento das células- β até que a insulina seja insuficiente para a absorção de glicose pelas células e se inicie a síntese hepática da glicose e se inicie a síntese hepática de glicose, o que aumenta cada vez mais a sua concentração sanguínea. Neste sentido, a DT2 é habitualmente assintomática nos primeiros anos dado que a hiperglicemia se desenvolve gradualmente e não é grave o suficiente para os sintomas clássicos se notarem. Por isso, o seu diagnóstico é muitas vezes estabelecido só quando há complicações ou são detetados valores anormais de glicose no sangue e urina. Este

atraso no diagnóstico pode potencialmente aumentar a incidência das complicações a longo-prazo (5; 6).

Diabetes Gestacional

Este tipo de diabetes possui um grau variável de intolerância à glicose que tem início ou é detetada durante a gravidez (8). É principalmente causada por uma secreção insuficiente da insulina a fim de compensar o aumento da resistência a insulina que ocorre durante a gravidez, quando as células- β não conseguem expandir e a secreção de insulina torna-se insuficiente (8; 13).

A obesidade é o maior fator de risco para a diabetes gestacional e associada a complicações durante a gravidez e no parto. Para além disso, a idade materna avançada, a etnicidade e histórico familiar da DT2 são outros fatores de risco (13).

Geralmente, é resolvida no pós-parto, mas as mulheres com esse tipo de diabetes ficam mais predisposta a desenvolver DT2, necessitando de serem avaliadas 6 semanas depois do parto (8; 13). O mesmo acontece com os bebés nascidos de mães com diabetes gestacional (8).

Outros Tipos de Diabetes

Outras formas menos comuns de diabetes podem advir de defeitos genéticos na secreção da insulina e na função endócrina do pâncreas (diabetes monogénica), lesão difusa do pâncreas (doença do pâncreas exócrino) ou através de síndromes genéticas, onde indivíduos com síndromes de Down, Klinefelter, Turner e Wolfram, foram diagnosticados como tendo diabetes (5; 8; 14).

Fatores de Risco

Apesar do mecanismo por detrás do desenvolvimento da diabetes não ser ainda totalmente entendido, estudos demonstram que certos fatores têm influência para a sua aparição, sendo esses fatores tanto genéticos como epigénicos (15).

Obesidade

Foi demonstrado que a obesidade é um dos fatores epigénicos com uma correlação com a DT2, sendo que 90% dos pacientes com diabetes têm excesso de peso e 50% são obesos. A obesidade faz com que os níveis de adipócitos e outros componentes, assim como a citocinese, aumentem e despoletem ações de inflamação nos tecidos adiposos que promovem resistência à ação da insulina (15; 16).

Sedentarismo

Vários estudos verificaram que atividades sedentárias são uma das maiores causas de DT2. O metabolismo torna-se mais lento durante a realização de atividades menos ativas, causando o aumento da índice de massa corporal. Possivelmente, uma razão para isso acontecer tem a ver com o fato de o músculo não utilizar a glicose plasmática em atividades menos ativas, contrariamente ao que acontece quando a atividade é intensa (15).

Idade e Género

Evidências demonstram que as hipóteses de desenvolvimento de DT2 aumentam com a idade, o que pode relacionar-se com a perda de sensibilidade à insulina do corpo humano à medida que este envelhece. (15).

Os homens são normalmente diagnosticados com diabetes, embora apresentem um índice de massa corporal menor que nas mulheres. Esta discrepância pode ser explicada com a distribuição de gordura nos dois géneros. Enquanto as mulheres têm mais deposição de gordura nas pernas e glúteos, os homens têm uma deposição de gordura mais acentuada na zona abdominal (15; 17). No entanto, deve ter-se em consideração que outros fatores, como o estilo de vida, têm maior influência no desenvolvimento da DT2 (15).

Fatores genéticos

Vários estudos têm demonstrado que indivíduos pertencentes as pessoas a determinados grupos étnicos têm maiores probabilidades de desenvolver DT2 do que em outros (15). Observam-se diferenças raciais/étnicas em resultados clínicos para parâmetros como glicemia, pressão arterial e controlo lipídico em indivíduos com diabetes (18). Tem sido igualmente observado que pessoas dentro de uma família com indivíduos diabéticos se associa uma maior hipótese de desenvolver DT2 (15; 16).

Traços Clínicos

Os sintomas da diabetes incluem os mais clássicos como poliúria (excesso de urina), polidipsia (excesso de sede) e polifagia (excesso de fome), bem como perda de peso e visão turva (6). A sintomatologia clássica ocorre mais habitualmente na DT1, associada ao desenvolvimento de uma forma mais grave de hiperglicemia mais rapidamente. Também aparece na DT2 quando os níveis de hiperglicemia são elevados (19).

No que diz respeito a hiperglicemia crônica, é possível observar impedimento do crescimento e suscetibilidade a certas infecções (6).

Quando descontrolada, a diabetes pode causar hiperglicemia com cetoacidose ou o síndrome hiperosmolar não cetótico, resultando em consequências agudas que podem ser ameaçadoras para a vida (6).

Em casos raros, a diabetes pode causar alterações no paladar. É possível também verificar complicações ao nível psicológico, resultando em depressão (15).

Entre as complicações a longo-prazo da diabetes, é possível observar perda de função de vários órgãos, como os olhos e rins, risco de úlceras nos pés com potencial amputação, sintomas cardiovasculares e disfunção sexual (6).

Diagnóstico

A maioria das pessoas com diabetes permanece assintomática durante anos (1). O diagnóstico conclusivo é feito através da conjugação dos sinais e sintomas clássicos da hiperglicemia com exames que permitem medir o nível de glicose no sangue (20).

No entanto, o diagnóstico diferencial da DT1 e DT2 em adultos pode ser desafiante, o que torna um diagnóstico preciso crucial para um tratamento eficaz e prevenção de complicações, principalmente na DT1, cuja detecção da cetoacidose representa é de grande importância para a sobrevivência (21).

Glicemia plasmática

A medição da glicemia plasmática realiza-se através da análise ao sangue do paciente após um jejum de pelo menos 8 horas, normalmente de manhã antes do pequeno-almoço. A amostra tem então as células vermelhas separadas e a glicose é medida no plasma restante. O resultado ≥ 126 mg/dL sugere a existência de diabetes, sendo o diagnóstico confirmado após a conjugação de outros parâmetros alterados (22).

Teste oral de tolerância da glicose (TTG-75g)

Este teste avalia a eliminação da circulação depois de uma quantidade definida de glicose ser absorvida. É necessário que o paciente esteja em jejum de 8 a 14 horas, bebendo depois uma solução de glicose dentro de cinco minutos (22). Os intervalos e números de amostras de sangue variam de acordo com o propósito do teste, sendo normalmente usado amostras em intervalos de 2 horas (1).

Num não-diabético, o nível de glicose sobe imediatamente e depois desce gradualmente quando a insulina é usada pelo corpo para metabolizar ou absorver a glicose. Em diabéticos, a glicose sobe e permanece alta depois da ingestão (22).

Hemoglobina Glicada

Na diabetes, a glicosilação cria uma hemoglobina chamada de hemoglobina glicada (HbA1c). Como a reação é espontânea e os eritrócitos são totalmente permeáveis a glicose, a porção de HbA1c é proporcional à concentração normal de glicose no plasma à qual os eritrócitos são expostos durante a sua esperança de vida (22).

De um ponto de vista prático, a HbA1c é muito mais fácil de medir por não necessitar de jejum ou amostras cronometradas, sendo por isso um teste bastante recorrido (23). Nos diabéticos, a HbA1c está significativamente elevada (22). Para o diagnóstico da diabetes, é recomendado valores iguais ou superiores a 6,5%, mas valores inferiores não excluem o diagnóstico, necessitando de outros testes de glicose para confirmar o diagnóstico (23).

Tratamento

O objetivo do tratamento da diabetes é a manutenção dos níveis de glicemia o mais próximo possível dos valores de referência (1; 24). O tratamento inicia-se frequentemente pelas mudanças no cotidiano relacionadas com estilos de vida e alimentação, pois certos fatores de risco epigênicos pioram a resistência a insulina (15; 20). Dado ao contexto social e ambiental complexo existente, uma simples intervenção a mudança de cotidiano individual pode não ser suficiente, necessitando uma análise mais ampla ao ambiente envolvente (12).

A abordagem seguinte é a medicação oral e/ou insulina através de monoterapia ou através de combinação de fármacos com mecanismos de ação complementares a fim de aumentar a produção de insulina, aumentar a sensibilidade do organismo à utilização de insulina ou reduzir a concentração de glicose no organismo (1).

Quando com a terapêutica oral continua a não haver um bom controle metabólico, é necessário administrar insulina de forma isolada ou combinada com antidiabéticos orais. Há oito classes diferentes de medicamentos de controle de diabetes (1).

Insulina

A insulina é usada na DT1 por existência de insulinopenia absoluta, sendo a terapêutica indispensável para proporcionar níveis basais que sustentem o metabolismo

normal da glicose. Na DT2, esta terapêutica só é aconselhada se a alimentação saudável e prática de exercício físico se mostrarem insuficientes (1).

Sulfonilureias

As sulfonilureias são usadas para estimular a secreção endógena de insulina através de canais de potássio sensíveis a ATP nas células- β do pâncreas, o que melhora a resposta às concentrações de glicose (1; 25; 26). Para além disso, também contribuem para aumentar a sua utilização nos tecidos sensíveis à glicose (1; 25).

São indicadas para doentes de DT2 não obesos devido a promoverem ganho de peso e a segunda escolha para indivíduos obesos quando em associação com biguanidas (1; 26).

Meglitinidas

As meglitinidas derivam da fenilalanina e estimulam a secreção de insulina por parte das células- β (1; 27). Devido à sua sensibilidade à glicose, o seu efeito é diminuído em situações de normoglicemia (1). Possui um início de ação rápido e é recomendado o seu uso 30 minutos antes das refeições e em associação com a metformina (1; 27).

Biguanidas

A única biguanida usada no tratamento de DT2 é a metformina, a primeira escolha no tratamento da DT2 e eficaz na redução da morbilidade e mortalidade. Ela inibe a absorção gastrointestinal da glicose e a neoglicogénese hepática e aumenta a sensibilidade a insulina (1).

É ainda o fármaco de eleição dos indivíduos com DT2 com dislipidémia ou excesso de peso que não se controlam com dieta e exercício por a metformina aumentar a lipólise (1). Os seus efeitos secundários são gastrointestinais que podem ser melhorados através da titulação da dose na formulação da metformina (25).

Tiazolidinedionas ou Glitazonas

Tiazolidinedionas (TZDs) são agonistas dos recetores nucleares de recetores ativados por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR- γ) que melhoram a sensibilidade a insulina nos tecidos musculares, adiposos e hepáticos, reduzindo assim a resistência sistémica a insulina (1; 25).

São usadas como alternativa à metformina quando contraindicada ou em associação com metformina nos doentes obesos, ou com a sulfonilureia em doentes intolerantes, e também em doentes com ocupações que impedem o uso de insulina e cujo risco de episódio de hipoglicemia pode ter graves consequências (1; 26).

Devem também ser utilizados com precaução por doentes com insuficiência cardíaca devido à ocorrência de edemas e serem associados à perda de massa óssea e risco de fratura no sexo feminino (1).

Inibidores das α -Glucosidases

Os Inibidores das α -Glucosidases (AGIs) agem principalmente no atraso da absorção pós-prandial dos hidratos de carbono no trato gastrointestinal (24). Possuem uma afinidade para os centros ativos das α -glucosidases intestinais (enzimas intestinais), inibindo-as assim de forma competitiva, reversível e dose-dependente. Devido a isto, um dos efeitos adversos destes fármacos é gastrointestinal, atrasando a digestão e a absorção dos hidratos de carbono, reduzindo a absorção da glicose e consequentemente a glicémia pós-prandial (1; 24).

Modeladores da Incretina

- Inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4i): inibem a DPP-4, responsável pela inativação das incretinas fisiológicas e aumentam a quantidade de incretinas que atuam nas células β e, por consequência, elevando a secreção de insulina e diminuindo os níveis de glucagon (1; 25). São indicados para melhorar o controlo da glicémia em associação com a metformina ou uma glitazona (1).
- Análogos de *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1): têm propriedades semelhantes ao GLP-1 humano que aumenta a secreção de insulina dependente da glicose e inibem a secreção de glucagon para manter a homeostasia de glicose (25; 26). O GLP-1 tem propriedades tróficas que estimula a neogénese, o crescimento e diferenciação de células- β , inibe a sua apoptose e aumenta a sua sobrevivência (25).

Inibidores do SGLT2 (SGLT2i)

São inibidores altamente potentes, seletivos e reversíveis do SGLT2, responsável pela reabsorção da glicose proveniente da filtração glomerular, sendo responsável pela reabsorção de 80% a 90% da glicose filtrada. Os SGLT2i inibem os SGLT2, reduzindo a absorção renal de glicose com a sua consequente excreção urinária (1; 28).

Eles podem ser utilizados em qualquer fase da história natural da doença, devido ao seu mecanismo de ação ser independente da insulina, e são usados como segunda linha, em associação com a metformina, se houver contraindicações ou reação adversa anterior às sulfonilureias, ou em terceira linha após a metformina e uma sulfonilureia (1).

3.2 – Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência, sendo responsável por pelo menos dois terços dos casos de demência em pessoas com 65 anos ou mais. É uma doença neuro degenerativa causada pela morte de células nervosas, relacionada com a idade e possuindo traços clínicos e patológicos característicos (4; 29).

É manifestada através de perda progressiva de memória, um declínio gradual na função cognitiva e mudanças no comportamento e personalidade, o que pode levar a morte prematura do indivíduo (30).

Patogênese

Os indivíduos que se encontram numa fase avançada da DA apresentam uma atrofia cerebral, onde há um alargamento dos sulcos e giros estreitos que geralmente se inicia no córtex temporal medial, atingindo de seguida o córtex temporal lateral e posterior e o córtex parietal. Eventualmente, isto acaba por causar degeneração numa zona mais alargada (3).

Na DA, há uma perda considerável de sinapses em relação aos neurónios, com uma diminuição importante dos níveis corticais de várias proteínas e neurotransmissores que pode ter sido causado através da acumulação de placas neuríticas anormais e agregados neurofibrilares que se vão acumulando de forma excessiva ao longo da vida do ser humano (3; 31).

Placas neuríticas

As placas neuríticas são lesões com um núcleo de péptido beta-amilóide ($A\beta$) extracelular rodeado por terminações axonais aumentadas (29; 31). As $A\beta$ derivam de uma proteína transmembranar conhecida como proteína precursora da amilóide (PPA), sendo clivadas através da ação de proteases chamadas de secretase α , α e γ (29).

Geralmente, os pequenos fragmentos formados após a clivagem sequencial realizada pelas secretase α e β e não são tóxicos. No entanto, quando realizada pela secretase β seguida pela secretase γ , há formação de péptidos de 42 aminoácidos ($A\beta$

42), cujo elevado número resulta na agregação da amilóide e toxicidade neuronal, favorecendo a formação da proteína amilóide fibrilar agregada sobre a degradação da PPA normal (29).

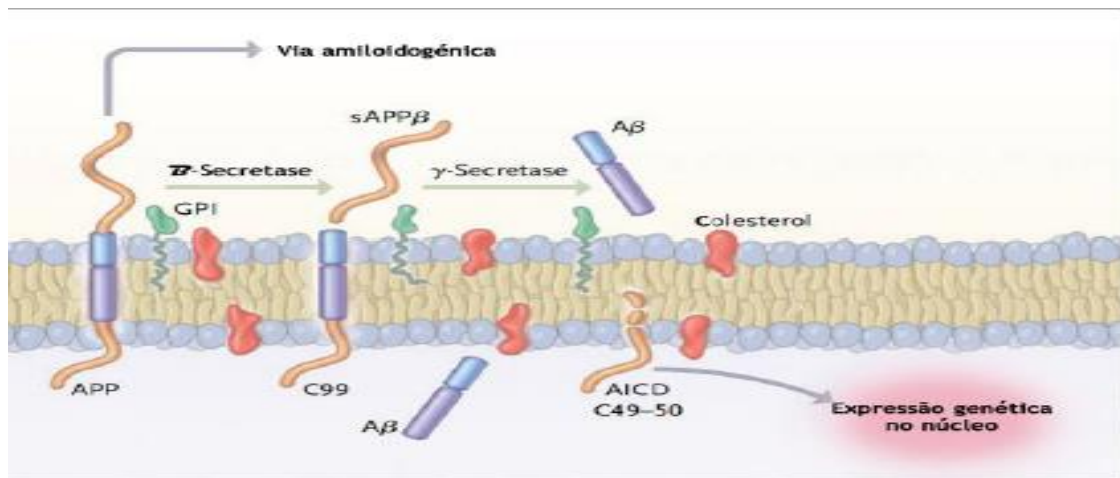


Figura 1 - Processamento da Proteína Precursora da Amilóide em Beta-Amilóide. Clivagem através da β-secretase na PPA, libertando sPPAβ e C99, que, através da ação da γ-secretase, forma a beta-amilóide (Aβ) e AICD (Adaptado de Cordeiro, 2013) (3).

Na DA, a deposição de amilóide ocorre ao redor dos vasos meníngeos e cerebrais e da massa cinzenta na doença, maioritariamente no isocórtex, acumulando-se depois numa fase mais tardia e em menor extensão no córtex entorrinal, hipocampo, cerebelo e gânglios da base (29; 31). Os depósitos de matéria cinzenta são multifocais e coalescem para formar estruturas miliares chamadas placas senis (PS) ou neuríticas (29).

Agregados neurofibrilares

Os agregados neurofibrilares são estruturas fibrilares intracitoplasmáticas localizadas em neurónios formados na sua maioria por uma proteína chamada tau, na forma hiperfosforilada, cuja função primária é estabilizar os microtúbulos axonais que percorrem os axónios neuronais através da polimerização da tubulina celular e são essenciais para o transporte intracelular (3; 29; 31).

A estrutura dos microtúbulos é mantida unida através da proteína tau. No entanto, a agregação da Aβ extracelular causada pela DA leva à hiperfosforilação da proteína tau, em formando agregados de tau, em forma de filamentos helicoidais em pares torcidos, conhecidos como agregados neurofibrilares. Eles ocorrem primeiro no hipocampo e podem ser vistos em todo o córtex cerebral, sendo que os agregados de tau são depositados nos neurónios (29).

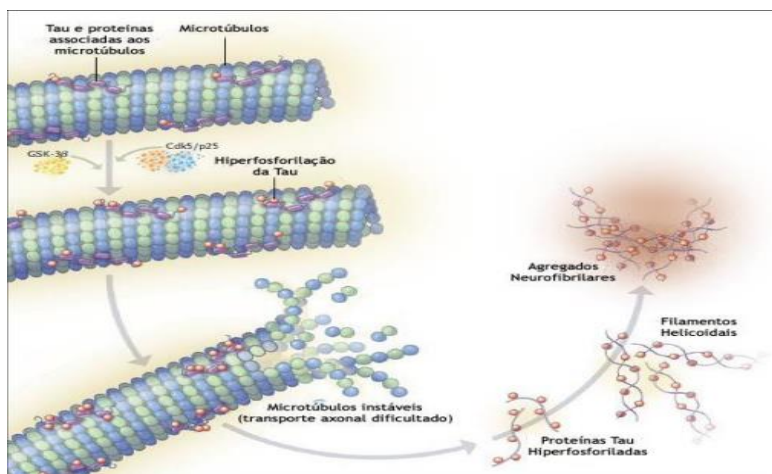


Figura 2 – Formação dos Agregados Neurofibrilares (Adaptado de Cordeiro, 2013) (3).

Pensa-se que a formação destes agregados, assim como a oxidação e a peroxidação lipídica, a excitotoxicidade glutamatérgica são secundários à acumulação de A β (32).

Outros traços patogénicos

É possível também verificar na DA os seguintes traços patogénicos:

- Degeneração granulovacuolar das células piramidais do hipocampo por angiopatia amilóide (29);
- Perda neuronal no Núcleo Basal de Meynert, o que leva a baixos níveis de acetilcolina (29);
- Contribuição vascular para o processo neurodegenerativo da DA através de acidente vascular cerebral (AVC) (29).

Estágios

A ordem de aparecimento dos sintomas e o seu nível de gravidade nos doentes de Alzheimer são diversos. Todavia, é possível verificar um padrão geral na evolução da doença que permite descrever e ordenar os seus principais estágios (31).

Pré-clínico ou Pré-sintomático

Neste estágio, os indivíduos encontram-se assintomáticos, sendo que o diagnóstico é apenas verificado através de certos testes laboratoriais (29; 33). Há uma perda neuronal gradual em estruturas do sistema límbico e é frequentemente finalizado pelo início insidioso de declínio da memória episódica (31).

O diagnóstico é através da identificação de biomarcadores (amilóide e proteínas tau) no líquido cefalorraquidiano (LCR). É indicado na literatura que uma combinação

de variáveis diferentes possa prever o progresso da doença até ao próximo estágio, como positividade da ApoE4, testes de memória imediata e de substituição de símbolos de dígitos associados emparelhados, aumento de proteínas tau no LCR e espessura do córtex entorrinal direito e volume do hipocampo direito (29).

Défice cognitivo ligeiro

É no estágio do défice cognitivo ligeiro (DCL) que acontece o comprometimento dos domínios de memória e de não-amnésia, como da função linguística. Os indivíduos que se encontram neste estágio da doença continuam a trabalhar, socializar e a funcionar independentemente (29; 31).

Nesta fase, os pacientes tendem a progredir a um ritmo de 10% por ano em direção à demência, embora este valor seja influenciado por fatores de risco para a DA como a gravidade do comprometimento no momento do diagnóstico, entre outros (29).

Demência

Neste estágio, os pacientes sofrem um comprometimento incapacitante da memória, causando alterações linguísticas (anomia, erros parafásicos, diminuição da produção verbal espontânea e tendência à circunlocução para evitar palavras esquecidas) (29).

Há também um comprometimento nas capacidades visuoespaciais, levando a um comportamento errante em ambientes familiares e apraxia de construção. Ocorrem também delírios, comportamentos disruptivos e perturbações do sono (29).

Fatores de Risco

Risco genético

A DA possui um risco genético, implicando três genes autossómicos dominantes: o gene da PPA existente no cromossoma 21, o gene da presenilina 1 (PSEN1) no cromossoma 14 e o gene da presenilina 2 (PSEN2) no cromossoma 1 (29; 31). Mutações no gene PPA podem levar ao aumento da produção e agregação de peptídeos A β , enquanto mutações no PSEN1 e PSEN2 levam à agregação de A β ao interferir com a secretase gama (29; 32).

Outro marcador genético que aumenta o risco de DA é a apolipoproteína E (ApoE), um regulador do metabolismo dos lípidos com afinidade para A β cujo gene está no cromossoma 19 e é associada a formas esporádicas e familiares da DA. (29).

Foi possível igualmente encontrar em formas familiares e esporádicas da DA variantes do gene para o recetor da sortilina (SORT1), localizado no cromossoma 1. Esta proteína é essencial para transportar a PPA da superfície da célula para o retículo endoplasmático e complexo de Golgi (29).

Idade, Género e Modo de Vida

A idade é um dos fatores de risco conhecidos da DA, possuindo uma grande incidência em pessoas idosas e que é proporcional ao aumento da idade (31). Todavia, como a demência não faz parte do processo de envelhecimento natural do ser humano, a DA está mais ligada à exposição a certos fatores ao longo da vida (31; 33).

A DA é mais comum em mulheres do que em homens, talvez por os homens terem uma maior produção de testosterona e possuírem uma maior reserva de tecido cerebral (31; 33). É possível verificar que o risco de DA é mais elevado em pessoas com níveis de educação baixos ou limitados, sugerindo que a educação pode aumentar a “reserva cognitiva”, reduzindo o risco de demência numa fase de idade avançada (29; 31).

Há também uma redução na prevalência da DA em indivíduos com um consumo baixo de álcool, mas não ausente, devido a níveis de etanol baixo ou moderado terem um efeito protetor contra a toxicidade das A β nos neurónios do hipocampo. No entanto, um consumo excessivo leva ao aumento da acumulação de A β e fosforilação de tau, levando a morte celular neuronal e neurodegeneração (34).

Humor depressivo e risco cardiovascular são fatores também associados com o aumento da DA. Danos cranianos graves podem igualmente aumentar o risco de DA, possivelmente por reduzir a reserva cerebral ou aumentar os depósitos de A β (4).

Traços Clínicos

Há um longo período assintomático entre as mudanças bioquímicas no cérebro e o aparecimento de sintomas clínicos de DA, fazendo-o ser muitas vezes notados por membros da família quando observam um declínio progressivo da sua memória a curto-prazo, onde há repetição de perguntas e perda de objetos pessoais comuns (33; 35).

Os pacientes com DA apresentam sintomas de natureza cognitiva e funcional (deterioramento de memória, desorientação, incapacidade de reconhecimento e incontinência urinária e fecal) e comportamental (apatia, irritabilidade e desengate social) que afetam as suas atividades quotidianas, sociais ou ocupacionais, para as quais

vão mostrando progressivamente maiores dificuldades, até que, numa fase mais avançada, se tornam totalmente dependentes do seu cuidador (32; 33).

Diagnóstico

Devido à não-existência de um marcador biológico periférico fiável para o diagnóstico da DA, o diagnóstico definitivo é feito *postmortem* com base no exame histológico do cérebro (3; 31). Todavia, a fim de realizar uma terapêutica de maior eficácia, é de grande importância realizar um diagnóstico precoce da DA (31). Devido a isto, encontram-se definidos critérios de diagnósticos e exames complementares de diagnóstico que permita ao paciente obter o tratamento necessário.

Crítérios de diagnóstico

Classificação Internacional de Doenças (CID)

A CID é uma nomenclatura de doenças criada para fins estatísticos, tendo permitido à criação pela Organização Mundial de Saúde (OMS) dos primeiros critérios clínicos elaborados para a classificação da demência (35).

De acordo com a 10^a Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com Saúde (CID-10), do ano de 2016, a demência é caracterizada como sendo uma síndrome causada por uma doença cerebral que pode ser de natureza crónica ou progressiva (35).

Na demência, as deficiências da função cognitiva são acompanhadas ou até antecedidas por um deterioramento na capacidade emocional, comportamento social ou motivação (35).

O uso dos critérios clínicos para a classificação da demência é demonstrado como obtendo um papel crucial no diagnóstico da maioria das pessoas com demência (36).

Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM)

Anteriormente, o diagnóstico de demência tinha como base o critério presente no DSM-V indo ao encontro da CID-10. A DSM-V possui uma classificação que não inclui estádios pré-clínicos, mas fornece um estágio patológico de pré-demência, revelando deterioração cognitiva patológica ligeira (35).

A DSM-V implementa a designação de transtornos neuro cognitivos (TNC) que se encontra dividido em três categorias: delírio, TNC ligeiro e TNC major (35). Os

critérios usados na DSM-V são pretendidos a serem usados principalmente para uso clínico em vez de pesquisa, sendo não usados durante a fase pré-clínica (37).

Os TNCs diferem dependendo da intensidade dos sintomas, impacto na autonomia do paciente, e ainda nos resultados dos testes neuro psicológicos, contudo as fronteiras entre eles são inerentemente arbitrárias. As características principais dos TNC incluem declínio cognitivo adquirido em um ou mais domínios e alteração da independência individual (35).

Exames complementares de diagnóstico

Tradicionalmente, o diagnóstico clínico de demência foca-se na avaliação clínica, testes neuro psicológicos e exclusão de outras etiologias. O diagnóstico é feito através de uma avaliação completa que considere todas as causas possíveis, englobando história médica, exame físico e neurológico, imagem cerebral e teste ao estado mental (35).

Há um potencial de biomarcadores para o diagnóstico da DA. Os biomarcadores (também chamados de marcadores biológicos) são qualquer substância, estrutura ou processo que pode ser medido e avaliado de forma objetiva e que se encontram tanto no corpo como nos seus produtos (31). Apesar da existência de biomarcadores (como imagens cerebrais, proteínas no LCC, proteínas no sangue, perfil de risco genético), não há biomarcadores válidos para a DA (35).

Exames de neuroimagem

Este tipo de exames possui um potencial promissor, focando-se na detecção precoce da DA. É utilizado na exclusão de outras condições que possam causar sintomas semelhantes, mas cujos tratamentos são diferentes (31).

Tradicionalmente, estas técnicas são classificadas como sendo estruturais ou funcionais, dependendo da informação primária que fornecem. Contudo, as técnicas estruturais, para além de darem informações sobre a estrutura e posição do tecido cerebral, podem ainda ser alterados a fim de observar a função. As mais utilizadas são a tomografia computadorizada (TC) e em ressonância magnética (RM) (31).

Da mesma forma, as técnicas funcionais podem igualmente ser usados para a visualização de estrutura, mas é possível também avaliar a funcionalidade das células em várias regiões do cérebro, através do uso ativo de açúcar e oxigénio pelas mesmas. Para o diagnóstico da DA, a imagem funcional sugere que uma atividade reduzida das células cerebrais em certas regiões se encontra tipicamente reduzida em pacientes com

DA, frequentemente associada ao uso reduzido de glicose em áreas cerebrais que envolvam memória, aprendizagem e resolução de problemas (31).

Exame ao líquido cefalorraquidiano

Nos seus estágios iniciais, a DA pode causar alterações nos níveis de tau e A β presentes no LCR. Devido a isto, uma análise de rotina ao LCR do indivíduo pode constituir uma vantagem para a detecção de DA, uma vez que complementa o diagnóstico de causas específicas de demência (35). De facto, os biomarcadores presentes no LCR constituem uma área bastante promissora no que diz respeito ao diagnóstico da DA e a formas mistas de demência. A fim de delimitar a “assinatura patológica” da doença, é realizado uma avaliação da presença de três biomarcadores: proteína A β 42 (principal constituinte de placas neuríticas), proteína tau e fosfo-tau (35; 38).

Exames clínicos

Foram feitos estudos sobre a existência de alterações consistentes e mensuráveis de tau, A β ou outros biomarcadores observados na urina e níveis sanguíneos, englobando exames como: hemograma completo; creatinina, concentrações séricas de ureia, hormona tiroideia-estimulante (TSH), sorologia para HIV (indivíduos com idade inferior a 60 anos com apresentações clínicas atípicas ou sintomas sugestivos). Estes exames são realizados para que causas secundárias possam ser excluídas (35).

Testes genéticos

Atualmente, pesquisas são feitas em todo o mundo a fim de encontrar genes de risco na DA. Com o desenvolvimento de tratamentos mais efetivos, o perfil genético pode tornar-se uma mais-valia para a avaliação de risco (35). Os testes preditivos classificam indivíduos em risco de desenvolver a DA em três grupos:

- Homozigotos ApoE ϵ 4: têm um alto risco de desenvolver a DA que é modulado por outros genes e os polimorfismos do promotor ApoE (35).
- Heterozigotos ApoE ϵ 4: têm risco modesto de desenvolver a DA, cuja precisão é modulada por outros alelos ApoE e pelos polimorfismos do promotor ApoE, bem como por outros exames de estudo de associação genómica (35).
- Não portadores de alelo ϵ 4: possuem baixo risco de desenvolver a doença (35).

Os exames ao sangue podem fornecer informações sobre mutações genéticas que causam a doença, disponibilizando testes para indivíduos assintomáticos com risco para

DA de início precoce por mutações APP, PSEN1 e PSEN2. Estes testes não devem ser feitos na infância e devem ser precedidos de consulta genética cuidadosa e extensa (35).

Tratamento

É necessária a conciliação da intervenção farmacológica com a não-farmacológica, onde a última é realizada através da estimulação nas diferentes modalidades cognitiva, levando a um melhor desempenho e bem-estar do doente (31).

A intervenção farmacológica tem como objetivo aliviar os sintomas cognitivos e os sintomas comportamentais e psicológicos de demências e abrandar o progresso da DA, e foca-se nos sistemas colinérgicos e glutamatérgico (31; 32).

Inibidores de colinesterase

O mecanismo dos inibidores de colinesterase consiste em aumentar a disponibilidade sináptica do nível de acetilcolina, um químico usado pelas células nervosas para comunicarem entre si e importante para funções como a aprendizagem, a memória e as funções cognitivas, através da inibição das suas enzimas catalíticas (acetilcolinesterase e butirilcolinesterase), levando ao aumento da capacidade da acetilcolina estimular os recetores nicotínicos e muscarínicos cerebrais (29; 31).

Nesta categoria de fármacos, três são usados no tratamento da DA:

- Donepezil: pode ser usado em todas as fases da DA. Inibidor rápido e reversível de acetilcolinesterase (29).
- Rivastigmina: usado na fase de DCL e na fase de demência. Inibidor lento e reversível de acetilcolinesterase e butirilcolinesterase (29).
- Galantamina: usado na fase de DCL e na fase de demência. Inibidor rápido e reversível de acetilcolinesterase. Não pode ser usado na fase final da doença renal ou em disfunção hepática grave (29).

Os efeitos secundários mais comuns destes fármacos são náuseas, vômitos, diarreia, distúrbios do sono, bradicardia, defeitos de condução cardíaca, síncope e são contraindicados em pacientes com anomalias graves de condução cardíaca (29).

Antagonistas de recetor de N-metil D-aspartato

Os antagonistas de recetor de N-metil D-aspartato (NMDA) bloqueiam os recetores de NMDA e abrandam a acumulação de cálcio intracelular. Para além de serem usados na DA, estes fármacos também são importantes no tratamento da ansiedade, depressão e psicose, que fazem parte das fases intermédias e tardias da DA, podendo ser tomados em conjunto com os inibidores de colinesterase. Entre os seus efeitos secundários, estão: tonturas, dores corporais, dores de cabeça, prisão de ventre (29).

4 – METODOLOGIA

4.1 – Desenho do estudo

Esta dissertação contempla uma revisão narrativa da literatura referente aos potenciais benefícios da relação entre a diabetes e a DA.

O objetivo desta dissertação foi observar a possibilidade de a diabetes e a DA estarem interligadas. A melhor forma de o observar foi demonstrar através da análise de estudos que evidenciassem essa mesma relação. Neste sentido, três tópicos foram abordados: mecanismos comuns, biomarcadores comuns para diagnóstico e uso de antidiabéticos no tratamento da DA.

Pretendeu-se realizar inicialmente uma revisão sistemática sobre a temática, contudo revelaram-se insuficientes os estudos clínicos com capacidade de comprovar a relação entre diabetes e DA, tendo-se optado pela realização de uma revisão narrativa da literatura. Para a realização desta revisão, foi definido um protocolo de pesquisa.

Foram analisados resultados obtidos em estudos sobre os mecanismos comuns das doenças, os biomarcadores existentes em ambas as doenças e estudos que sugerem o potencial do uso de anti-diabéticos no tratamento da DA. Todas as informações relevantes para a revisão foram obtidas em artigos referentes a diferentes tipos de estudos.

4.2 – Recolha de dados

Foi realizada uma pesquisa eletrónica abrangente de literatura relevante que foi conduzida formalmente em bases de dados específicas da área da saúde e/ou ciência, nomeadamente o interface da PubMed e ainda Cochrane Library.

Os termos utilizados na pesquisa bibliográfica foram validados segundo o MeSH (*Medical Subject Headings*), que abaixo se identificam.

4.3 – Estratégia de pesquisa

A pesquisa bibliográfica foi iniciada com uma primeira pesquisa utilizando os descritores: “*Diabetes*” e “*Alzheimer’s Disease*”, utilizados em conjunto nas bases de dados referidas anteriormente.

Após uma pesquisa realizada em artigos de revisão obtidos através da primeira pesquisa a fim de elaboração do enquadramento teórico sobre a diabetes e da DA, foi

possível identificar tópicos a seguir sobre a potencial relação entre a diabetes e a DA que permitiram melhor aprofundar as questões levantadas para a elaboração desta dissertação.

Numa segunda fase da pesquisa bibliográfica, foram usados descritores adicionais que permitiram especificar o tipo de estudos requeridos que foram focados nos tópicos adquiridos através da primeira pesquisa: “*Insulin degrading enzyme*”; “*Inflammation*”; “*Neurodegeneration*”; “*Apolipoproteins E*”; “*Testosterone*”; “*Adiponectin*”; “*C-reactive protein*”; “*Phospholipase A2*”; “*Metformin*”; “*Sulfonylurea Compounds*”; “*Thiazolidinediones*”; “*Glucagon-Like Peptide-1*”; “*Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor*” e “*Insulin*”. Estas palavras-chave foram utilizadas isoladamente em conjunto com as palavras-chaves utilizadas na primeira pesquisa. Estudos não incluídos na pesquisa na busca inicial tiveram os seus títulos, resumos e palavras-chave analisados.

Os estudos que apenas apresentam o resumo (*abstract*), sem subsequente texto completo, foram excluídos da amostra de artigos para revisão.

4.4 – Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão) têm como objetivo especificar as características dos estudos a incluir na revisão.

Critérios de inclusão

- Data de publicação: estudos publicados entre o período de Janeiro de 2011 e Agosto de 2021.
- Idioma: estudos publicados nos idiomas: inglês e português.
- Publicação: estudos publicados em jornais ou revistas científicas.
- Conteúdo:
 - Estudos que demonstram a relação fisiopatológica existente entre a diabetes e a DA.
 - Estudos que descrevem biomarcadores existentes no diagnóstico da diabetes e da DA.
 - Estudos que sugerem o potencial dos antidiabéticos no tratamento da DA.

Critérios de exclusão

- Relevância: após avaliação de títulos e resumos, foram excluídos artigos sem relevância ou cujos resultados não eram pertinentes para o estudo atual.
- Texto integral: foram excluídos todos os artigos sem acesso ao seu formato integral.

4.5 – Artigos incluídos para revisão

Após a análise dos títulos e resumos e, com a aplicação dos critérios de elegibilidade, foi obtida a versão integral de 28 estudos. Os estudos incluídos na revisão foram organizados numa tabela seguidamente apresentada, segundo a ordem de referência na exposição dos resultados e discussão.

Relação entre diabetes e doença de Alzheimer: mecanismos fisiopatológicos comuns, meios de diagnóstico e uso de antidiabéticos

Primeiro autor [Ref], ano (país)	Tipo de estudo	Tipo de amostra	Objetivo	Tamanho da amostra	Métodos	Resultados
Mittral [42], 2016 (Índia)	Estudo correlacional	Proteínas	Relacionar diferenciação de proteínas reguladoras entre diabetes e DA.	Não determinado	Interação de proteínas	Enzima degradante de insulina pode ter um grande papel na capacidade de DT2 mudar para DA.
Li [43], 2018 (China)	Estudo prospectivo	Ratos transgênicos	Demonstrar o papel da enzima degradante de insulina na patologia da diabetes e da DA.	Não determinado	Amostras de sangue e tecido cerebral	Aumento da expressão de enzima degradante de insulina diminui acumulação de A β e alivia défices de aprendizagem e reconhecimento.
Elsherbiny [45], 2020 (E.U.A.)	Estudo prospectivo	Células humanas e ratos	Explorar a inflamação como mecanismo subjacente na patologia induzida pela homocisteína em doenças relacionadas ao envelhecimento.	Não determinado	Cultura de células, Imunofluorescência, <i>Western blot</i> e ELISA	Eliminação de homocisteínas ou redução de inflamação são promissores na mitigação de retinopatia diabética e DA.
Bharadwaj [47], 2020 (Austrália)	Estudo retrospectivo	Heterocomplexos de A β -hIAPP	Caracterizar diferentes tipos e morfologias de heterocomplexos de A β e polipeptídeo amilóide e determinar se a formação desses complexos pioram neurotoxicidade.	Não determinado	SDS-PAGE, <i>western immunoblotting</i> , <i>cross-linking</i> , espectroscopia de ressonância magnética e cromatografia.	Polipéptidos de amilóide de ilhotas pancreáticas humanas possuem um efeito distinto na modulação da agregação e toxicidade de A β .
Cao [48], 2020 (China)	Ensaio clínico	Humanos com DT2	Investigar envolvimento da <i>lipoprotein receptor-related protein 1</i> no DCL em pacientes com DT2.	166	Parâmetros comportamentais, amostras de sangue	DCL está associado a níveis baixos de sLRP1 plasmático em pacientes de DT2 e o alelo T da sLRP1 rs1799986 pode reduzir a susceptibilidade a DCL.
Kong [49], 2020 (China)	Estudo prospectivo	Ratos	Investigar a glicação avançada e seus produtos como ligação entre a	Não determinado	Parâmetros comportamentais e tecido cerebral	Ratos injetados com produtos de glicação avançada demonstraram traços de DA e um aumento na fosforilação da proteína tau e na

Relação entre diabetes e doença de Alzheimer: mecanismos fisiopatológicos comuns, meios de diagnóstico e uso de antidiabéticos diabetes e a DA.

						expressão do precursor da A β , demonstrando a potencial ligação dos produtos de glicação avançada com a diabetes e a DA.
Solomon [50], 2018 (Finlândia)	Ensaio clínico	Humanos idosos	Examinar se o alelo $\epsilon 4$ de Apolipoproteína E como modificador de efeito em intervenções de estilo de vida beneficia de uma intervenção de estilo de vida múltiplos domínios.	1109	Parâmetros comportamentais	Mudanças saudáveis no estilo de vida podem ser benéficas para a cognição de indivíduos mais velhos em risco, mesmo na presença de susceptibilidade genética a demência.
Yan [51], 2019 (China)	Coorte prospectivo	Ratos machos	Explorar o mecanismo de proteção de injeção subcutânea de testosterona em disfunção cognitiva induzida por injeções de A β .	40	Parâmetros comportamentais, tecido cerebral, <i>Western blot</i> e ELISA	Efeito protetor de testosterona em déficit cognitivo na DA é mediado por recetores andrógenos, aumentando a plasticidade sináptica.
Karakas [53], 2018 (Alemanha)	Estudo prospectivo	Humanos masculinos e femininos	Avaliar o papel de baixos níveis de testosterona sérica em diabetes incidental em homens e mulheres.	7706 (3810 homens e 3896 mulheres)	Amostras de sangue	Níveis baixos de testosterona representam um risco futuro de diabetes, mas de forma diferente entre homens e mulheres. No entanto, é recomendado a redução de excesso de gordura abdominal que tratar o nível de testosterona.
Kim [57], 2018 (Coreia do Sul)	Estudo caso-controlo	Humanos (saudáveis e com DT2) e ratos com nefropatia diabética	Investigar a expressão dos recetores de adiponectina e os <i>pathways</i> intracelulares associados.	Humanos: 33 (6 saudáveis e 27 com DT2) Ratos: não determinado	Biópsia renal, amostra de sangue, amostra de urina, microscopia, imunohistoquímica, imunofluorescência, <i>western blot</i> , cultura de células	O AdipoRon melhorou as células endoteliais glomerulares e lesão no podócito, o que sugere eficácia no tratamento da DT2 associada à nefropatia diabética.

Relação entre diabetes e doença de Alzheimer: mecanismos fisiopatológicos comuns, meios de diagnóstico e uso de antidiabéticos

Ng [58], 2016 (China)	Estudo retrospectivo	Ratos	Estudar o papel da adiponectina em funções cognitivas.	Não determinado	Parâmetros comportamentais e tecido cerebral	Deficiência crônica de adiponectina causa desensibilização da insulina e elicia uma patogênese semelhante à DA e há desenvolvimento significativo em défices cognitivos e sintomas psiquiátricos.
Ahmed [60], 2017 (Egipto)	Estudo transversal	Humanos (saudáveis e com diabetes e/ou DA)	Entender a associação bidirecional entre a patologia da DT2 e a DA.	120	Amostras de sangue	Associação bidirecional entre a patogênese da DT2 e DA com A β (A β 40 e A β 42), insulina, HbA1c, perturbação no perfil lipídico, CPR, dímero-D e magnésio.
Cai [62], 2017 (China)	Estudo de caso-controlo	Humanos com diabetes	Avaliar as associações entre os marcadores inflamatórios e o risco de DCL em DT2.	140	Parâmetros comportamentais e amostras de sangue	Elevada sensibilidade a proteína C-reativa, massa e atividade de fosfolipase A2 associada a lipoproteína elevados e baixa lipoproteína de baixa densidade são fatores de risco para a DCL entre pacientes com DT2.
Lu [66], 2020 (China)	Coorte prospectivo	Ratos	Entender se a metformina pode ativar a enzima degradante de insulina a fim de melhorar a patologia induzida pela A β .	45	Parâmetros comportamentais e tecido cerebral	Metformina causa melhoria na capacidade de memória, aprendizagem e disfunção neural. Também diminui stress oxidativo, neuroinflamação e níveis de A β .
Koenig [67], 2017 (E.U.A.)	Ensaio clínico	Humanos sem diabetes	Verificar o benefício da metformina como modificador e/ou terapia sintomática na DA.	20	Líquido cefalorraquidiano, Imagem Ressonância Magnética (IRM), Parâmetros comportamentais	Metformina é associada com melhoria no funcionamento executivo e é sugerido melhorar a capacidade de memória, aprendizagem e atenção.
Herath [68], 2016 (Austrália)	Coorte retrospectivo	Humanos idosos	Examinar o efeito do tratamento da diabetes na mudança das	1814	Parâmetros comportamentais	Não há observação de efeitos significativos na função cognitiva com exceção de participantes que

Relação entre diabetes e doença de Alzheimer: mecanismos fisiopatológicos comuns, meios de diagnóstico e uso de antidiabéticos

			medições de domínios cognitivos específicos.			apenas usaram metformina que tiveram melhoria nos domínios de aprendizagem, memória funcional e função executiva.
Ingham [69], 2014 (Reino Unido)	Estudo prospectivo	Células	Estudar os efeitos de glimepirida na expressão da CD14 e produção de citocinas para a DA, doença de Parkinson e doenças do prião.	264	ELISA, <i>Western blot</i> , péptidos	Glimepirina age como um agente anti-inflamatório que pode modificar a progressão de doenças neurodegenerativas.
Alp [70], 2012 (Turquia)	Coorte	Ratos albinos fêmeas	Investigar os efeitos antioxidantes da gliclazida e beta-glucanos no stress oxidativo e peroxidação lipídica causada pela estreptozotocina no cérebro e nervo ciático.	42	Amostras de sangue e tecido cerebral	Gliclazida e beta-glucano têm efeitos antioxidantes no cérebro e nervo ciático de ratos diabéticos.
Weistein [71], 2019 (E.U.A.)	Estudo retrospectivo	Humanos com diabetes	Determinar se as classes de medicação de diabetes estão associados a saúde cognitiva e risco de demência, sobre e para lá das suas propriedades de controlo glicémico.	3590	Parâmetros comportamentais	Apesar das vantagens no controlo da desregulação glicémica e prevenção de complicações, o tratamento com insulina pode estar associado a efeitos cognitivos adversos possivelmente por causa de maior risco de hipoglicemia.
Quan [72], 2019 (China)	Estudo prospectivo	Neurónios de hipocampo de rato	Verificar se há redução dos níveis de A β através do uso da pioglitazona.	Não determinado	Coloração TUNEL, Citometria de Fluxo, Co-immunoprecipitação, <i>Western blot</i> , PCR em tempo real	Pioglitazona pode inibir a fosforilação de PPAR- γ e assim promover a degradação de A β e reduzir a sua produção. A sua redução dos seus níveis no cérebro, exercendo assim efeitos neuroprotectores na DA.

Relação entre diabetes e doença de Alzheimer: mecanismos fisiopatológicos comuns, meios de diagnóstico e uso de antidiabéticos

Searcy [73], 2012 (E.U.A.)	Coorte	Ratos transgênicos fêmea com 10 meses	Observar se o uso a longo prazo da pioglitazona melhora e atenua os marcadores patológicos.	29	Parâmetros comportamentais, amostras de sangue e de tecido	TZDs conseguem melhorar défices cognitivos associados à patologia de DA.
Cai [75], 2016 (China)	Estudo de cross-over	Ratos	Observar a capacidade da lixisenatida de atenuar os efeitos deteriorantes da A β .	Não determinado	Tecido cerebral, cultura de células, parâmetros comportamentais e <i>Western blot</i>	Lixisenatida possui efeitos neuroprotectores e citoprotectores contra défices induzidos pela A β .
Zhou [76], 2021 (E.U.A.)	Coorte retrospectivo	Humanos com diabetes	Analisar a associação entre o uso exenatida nos beneficiários da Medicare com DT2 e a incidência da DA.	342608	Estudo estatístico	Exenatida foi associada à redução de incidentes de DA em pessoas com 65 anos ou mais com DT2
Femminella [78], 2019 (Reino Unido)	Ensaio clínico	Humanos com AD	Avaliar a mudança a taxa de glicose cerebral metabólica depois de tratamento com liraglutida em pacientes com DA em comparação com o uso de placebo durante 12 meses.	206	Parâmetros comportamentais e IRM	Liraglutida pode representar um avanço no tratamento da AD.
Kornelius [79], 2015 (Taiwan)	Estudo prospectivo	Células	Investigar os efeitos protetores da linagliptina na neurotoxicidade mediada pela A β .	Não determinado	Cultura de células, RT-PCR, <i>Western blot</i> , amostra de sangue	Linagliptina consegue restaurar o défice na sinalização de insulina causado por A β nas células neuronais, sugerindo que os DPP-4i podem ter um potencial terapêutico na redução de défices na sinalização de insulina induzidos por A β e neurotoxicidade na patogénese da DA.
Pintana [80], 2013	Estudo	Ratos	Avaliar a capacidade dos DPP-4i de melhorarem	60	Parâmetros comportamentais, tecido	Inibição das enzimas de DPP-4 com vildagliptina ou sitagliptina não só

Relação entre diabetes e doença de Alzheimer: mecanismos fisiopatológicos comuns, meios de diagnóstico e uso de antidiabéticos						
(Tailândia)	prospectivo		as funções cognitivas e mitocondriais.		cerebral e amostras de sangue	aumenta a sensibilidade a insulina periférica mas também reduz a disfunção cerebral.
Chen [81], 2020 (Taiwan)	Coorte retrospectivo	Humanos com diabetes	Determinar o efeito dos DPP-4i no subseqüente risco de demência entre pacientes com DT2 no Taiwan.	5028	Parâmetros comportamentais	Os DPP-4i diminuem o risco de demência, especialmente demência vascular, mas não na DA. Resultados providenciam informação importante na escolha de fármaco no tratamento de doentes com DT2 em clínica privada.
Craft [84], 2017 (E.U.A.)	Ensaio clínico	Humanos com DA	Determinar se o tratamento com insulina intranasal durante quatro meses melhora as funções cognitivas do quotidiano e biomarcadores da DA em adultos com DCL ou DA.	36	Parâmetros comportamentais	Não foram observados efeitos significativos, mas tratamento de insulina normal foi associada à preservação de volume no DCL e à redução da taxa da proteína tau e A β .

Tabela 1 – Síntese dos artigos incluídos na revisão.

5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 – A Relação entre Diabetes e Doença de Alzheimer

Estudos têm vindo a demonstrar que a diabetes é capaz de causar um impacto no organismo que pode levar à progressão da DA. Sugerem os estudos que alguns dos mecanismos fisiopatológicos (*pathways*) existentes na diabetes estão igualmente presentes na DA (39).

Pathways comuns

Desregulação da insulina e glicose

Uma das características principais da diabetes é a desregulação da insulina e glicose que parece ter influência também na DA. Apesar de não se saber se essa desregulação é um traço importante da DA e se está relacionado com a gravidade da patologia ou da expressão dos sintomas da DA, vários estudos demonstram que vários componentes do *pathway* da sinalização de insulina estão desregulados em cérebros com DA (40; 41).

A resistência a insulina e a perturbação na sinalização de insulina foram relacionadas com o aumento da DA. Há que notar os níveis de insulina e recetores de insulina no cérebro que diminuem com o envelhecimento normal, enquanto a expressão dos recetores de insulina no cérebro diminui ainda mais com a DA (40).

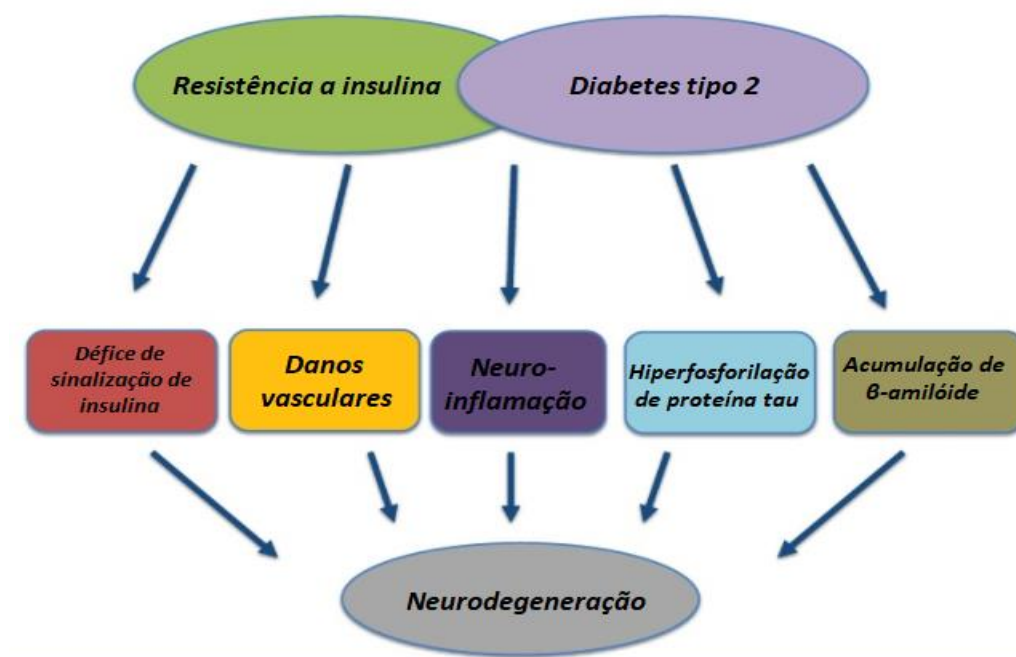


Figura 3 – Contribuição da DT2 e resistência a insulina na neurodegeneração. Adaptado de Cordeiro, 2013 (3).

A enzima degradante de insulina (EDI) parece poder contribuir para as interações entre DT2 e DA, onde mutações parciais que levam à perda de função são capazes de induzir DT2 e impedir a degradação de A β . Apesar dos mecanismos por detrás da DT2 ser pouco claro, uma possibilidade é que a perda das funções da EDI promovem a hiperinsulinemia, o que, a longo prazo, pode contribuir para resistência a insulina e alteração na tolerância a glicose. Por isso, uma hipótese de mecanismo para o papel da DT2 no risco de DA é que a hiperinsulinemia, uma característica da DT2, resulta numa degradação reduzida da A β , levando à sua acumulação (40).

Um estudo realizado por Mittal *et al* sugere que a EDI pode ter um papel importante na capacidade de DT2 desenvolver DA ao alterar *pathways* metabólicos como a regulação do desenvolvimento das células- β , a regulação negativa de PI3K/AKT e ainda a degradação da A β . Também foi possível observar o envolvimento da EDI na regulação da expressão e fosforilação da proteína tau (42).

Um estudo realizado por Li *et al* em ratos tanto com DA e DT2, foram quantificados os níveis de A β , bem como os níveis de expressão da EDI, validando os resultados com os níveis de glicose plásmica e de tolerância, bem como os níveis de insulina. Foi verificado que os níveis de expressão da EDI se encontravam reduzidos nos ratos com DA e DT2, mas quando estes eram tratados com ativadores do *pathway* de expressão da EDI, que levou ao aumento significativo da expressão da enzima, os níveis de acumulação de A β foram reduzidos e os défices de aprendizagem e de reconhecimento dos ratos com DA e DT2 foram aliviados (43).

Inflamação

Pathways que contribuem para inflamação podem também contribuir para a ligação entre a diabetes e a DA. Isto pode ser observado através de níveis aumentados de várias citocinas pró-inflamatórias que estão aumentados pela resistência à insulina, sendo este mecanismo inflamatório comum à DA (4; 40). Estudos indicam que indivíduos com síndrome metabólico e com níveis de inflamação relativamente mais altos possuem uma maior possibilidade de desenvolver défice cognitivo do que aqueles com baixa inflamação (40).

Os *pathways* da inflamação são observados como contribuindo para a iniciação e progressão da DA. A presença abundante de astrócitos e microglíocitos ativados (células neuronais mais comuns em respostas inflamatórias no cérebro) é uma das

características patológicas da doença (40). Esses *pathways* podem igualmente demonstrar a ligação entre diabetes e DA. Os processos inflamatórios incluem a ativação de microglia com absorção da A β , libertando citocinas pró-inflamatórias que aumentam a apoptose cerebral, reduzindo a função sináptica e inibindo a neurogênese do hipocampo. Isto é consistente com os resultados obtidos por Elsherbiny *et al*, onde se verificou que a resposta de inflamação era mediada pela microglia ativada com subsequente libertação de moléculas potencialmente citotóxicas como citocinas pró-inflamatória (44; 45).

A ligação dos mecanismos de inflamação com a DA tem tido um resultado consistente em estudos de associação genómica, verificando que genes ligados à DA funcionam na inflamação autoimune. No entanto, ainda é pouco claro se os mesmos polimorfismos genéticos contribuem igualmente para a DT2 (40).

Dado o papel estabelecido dos mecanismos de inflamação na DT2 e o papel presuntivo na patogénese da DA, é possível concluir que este mecanismo contribui para a interação entre as doenças (40).

Amiloidogénese

A amiloidogénese é a mudança estrutural das proteínas, onde há formação de agregados de conformação fibrilar que se depositam posteriormente em localizações específicas. Este processo acontece tanto na DT2 (através da amilina que se deposita nas células β pancreáticas) como na DA (através da A β e agregados neurofibrilares no Sistema Nervoso Central) (3; 46).

A amilina e a A β , apesar de possuírem sequências de aminoácidos diferentes, apresentam semelhanças localizadas dentro das regiões de folha-beta associadas à formação de fibrila e exercem a sua toxicidade através de mecanismos semelhantes (3; 46; 47):

- Ativação de proteínas e cascatas de sinalização intracelulares semelhantes (3);
- Capacidade de induzir a apoptose celular (3);
- A sua agregação aumenta o stress oxidativo, disfunção mitocondrial e vice-versa (3).

Os mecanismos de degradação e clearance do A β e da amilina também são semelhantes. A EDI, para além de degradar a insulina, também atua sobre a amilina e o

A β , competindo entre si. Caso haja alguma desregulação nas suas concentrações, a patogênese da DA e da DT2 é influenciada (3).

Evidências crescentes têm vindo a sugerir que interações entre a A β e a amilina no cérebro é um dos *pathways* principais no risco de neurodegeneração na DA e na DT2, sendo que as duas foram observadas em cérebros humanos *post-mortem* (47).

Segundo um estudo realizado por Bharadwaj *et al*, a amilina e A β são cruciais para o entendimento da patologia da DT2 e da DA, com a amilina a servir como iniciador da agregação de A β . Foi possível prever que a A β e a amilina interagem para formar várias estruturas heterocomplexas amorfas distintas que causam um aumento na morte celular neuronal, comparativamente à atuação de cada uma de forma isolada. Tudo isto permite então estabelecer a capacidade de a amilina afetar a modelação da agregação de A β e sua toxicidade, o que providencia uma nova perspectiva de interações da amilina e A β e no desenvolvimento da DT2 e DA (47).

Outros fatores

Para além dos *pathways* mencionados acima, é possível observar outros possíveis mecanismos que contribuem para a relação entre a DT2 e a DA (40). Esses outros mecanismos podem ser:

- Fatores de risco vascular (40);
- Recetores de lipoproteínas (40);
- Stress oxidativo (40).

Foi demonstrado que a presença de uma combinação de fatores cardiovasculares (hipertensão, doenças vasculares cerebrais, hipercolesterolemia) promovem não só o aparecimento de síndromes metabólicas, mas também o desenvolvimento de DA e neuropatologias semelhantes. Outra evidência que sugere o papel dos fatores vasculares na patogênese da DA é a existência de defeitos na vasculatura cerebral e na barreira hematoencefálica em pacientes com DA (40).

Os recetores de lipoproteína e *lipoprotein recetor-related protein 1* (LRP-1) são outros fatores que envolvem síndrome metabólica e a DA. Estes recetores de lipoproteína e os LRP-1 ajudam na eliminação de A β no fígado e cérebro. Os *pathways* que regulam o LRP-1 foram mostrados como sendo capazes de melhorar os défices de aprendizagem e memória induzidos por A β (40).

Em concreto, num estudo realizado por Cao *et al*, foi possível verificar que os pacientes diabéticos com DCL possuem níveis de LRP-1 (proteína relacionada à LDL) mais baixos do que os indivíduos saudáveis (controlo). Assim o LRP-1 foi identificado como um fator de risco para a DCL em pacientes diabéticos, particularmente no que diz respeito à disfunção da atenção. No entanto, serão necessários estudos de coorte com amostras maiores para assim elucidar o papel das LRP-1 nos défices cognitivos induzidos pela hiperglicemia (48).

O stress oxidativo também possui um papel significativo em várias patologias, incluindo a DT2 e a DA. Um desses *pathways* é a glicação avançada, onde há produção de produtos de glicação avançada (PGAs), que são moléculas de péptidos/proteínas que se formam como resultado da reação de Maillard e que se acumulam com a idade. A acumulação de PGAs específicos causada pela hiperglicemia e a sua interação com recetores de produtos glicação avançada (RPGA) potencializam ou iniciam muitas das complicações diabéticas (4; 40).

PGAs foram identificados como sendo ligandos para fibrilas de A β e podem estar envolvidos nos efeitos neurotóxicos da A β e regular a acumulação e transporte de A β ao longo da barreira hematoencefálica (4; 40).

Kong *et al* realizaram um estudo prospetivo em ratos que haviam sido injetados com PGA, observando o seu comportamento e depois analisando os seus cérebros. Com os seus resultados obtidos, foi possível especular o envolvimento dos PGA na hiperfosforilação da proteína tau. Em ratos diabéticos foi possível observar o desenvolvimento de sintomas de DA, indicando a capacidade de os PGA promoverem a sua ocorrência (49).

Os RPGA também estão envolvidos na regulação tanto da DT2 e da DA, agindo como fatores de regulação que agrava os *pathways* de imunidade e inflamação que levam a disfunção celular (40).

Modificadores de relação

Apolipoproteína E

A Apolipoproteína E é uma proteína que funciona como transporte de lípidos e tem um papel no metabolismo de lipoproteínas, regulando também várias ações neuronais, incluindo reparação de neurónios, sinapsogénese e crescimento e desenvolvimento de nervos (40).

A ApoE parece influenciar significativamente a relação entre a DT2 e a DA, sendo o alelo $\epsilon 4$ o fator de risco genético mais significativo para o estágio tardio da DA. O risco de DA aumenta quanto maior for a presença do alelo $\epsilon 4$, pois este parece influenciar a severidade da doença, aumentando a velocidade e a quantidade de deposição de A β (40).

Solomon *et al* realizaram um ensaio clínico a fim de verificar se há benefício a nível cognitivo pelos alelos $\epsilon 4$ de ApoE. Nele, foi possível concluir que um estilo de vida saudável pode ser benéfico para indivíduos em idade de risco, mesmo na presença da genética de ApoE (50).

Em casos de DT2 com DA, a presença de ApoE é associada ao aumento de agregados neurofibrilares, placas amilóides e angiopatia amilóide cerebral. Estudos clínicos recentes também demonstram que pessoas com o alelo $\epsilon 4$ têm níveis mais elevados de A β , um efeito agravado pelo consumo de uma dieta rica em gordura e índice glicêmico alto (40).

Os portadores do alelo $\epsilon 4$ também têm níveis mais baixos de EDI, afetando tanto a sinalização da insulina quanto a depuração de A β em casos de DT2 e DA. (40)

Também se verificou que a administração de insulina é mais eficaz nos aspectos da memória e da produção de A β em pacientes com DA que têm $\epsilon 4$ nulo quando comparados com aqueles que são portadores (40).

Assim sendo, sugere-se que o genótipo ApoE atua como um regulador positivo da relação T2D/AD (40).

Testosterona baixa

Nos últimos anos, foi possível observar que a andropausa, que é a depleção da testosterona nos homens relacionada com a idade, é um fator de risco importante para a DA, pois níveis baixos de testosterona desencadeiam um risco acrescido de desenvolvimento da doença. Mais importante, a testosterona baixa precede os diagnósticos cognitivos e neuropatológicos da DA, o que sugere ser um fator contribuinte em vez de um resultado da doença (40).

Yan *et al* realizaram um estudo a fim de explorar os mecanismos protetores de testosterona injetada de forma subcutânea em défices cognitivos induzidos por injeções bilaterais de A β em ventrículos laterais de ratos machos. Os resultados demonstraram

que o tratamento com testosterona foi capaz de reduzir bastante o progresso da DA nos modelos (51).

O nível de testosterona também está fortemente associado à DT2, com vários estudos mostrando uma correlação entre os níveis baixos de testosterona com a resistência a insulina em homens (40; 52). Estudos horizontais foram capazes de demonstrar que os níveis baixos são precedentes a síndrome metabólica, aparecendo entre 5 a 10 anos antes de sintomas metabólicos e cardiovasculares. Sendo que a síndrome metabólica é muitas vezes um precursor comum da DT2, os homens com DT2 possuem níveis de testosterona mais baixos do que os homens saudáveis com idade equivalentes (40).

De acordo com os resultados obtidos por Karakas *et al* no que diz respeito à associação da testosterona circulante com a DT2, os níveis baixos de testosterona nos homens parecem prever um elevado risco de desenvolver a DT2, enquanto que nas mulheres é observado o oposto (53).

Adicionalmente, há evidências da existência de uma relação significativa entre andrógenos e o genótipo da ApoE:

- Homens com pelo menos um alelo $\epsilon 4$ possuem níveis mais baixos de testosterona circulante (40);
- Estudos *in-vivo* em ratos com alelos $\epsilon 4$ demonstram que andrógenos possuem um efeito antagônico em défices de comportamento (40);
- A depleção de andrógenos em ratos castrados com alelos $\epsilon 4$ resulta em défices comportamentais em algumas tarefas (40);
- A inibição da função de recetores androgénicos através de meios farmacológicos e genéticos demonstra défices comportamentais em ratos com alelos $\epsilon 4$, mas não em ratos com alelos $\epsilon 3$ (40).

É possível então estabelecer uma associação entre os genótipos de alelos $\epsilon 4$ para a ApoE com os níveis baixos de testosterona e a atenuação das ações dos andrógenos neuronais, que são previstos magnificar os efeitos de interação entre a testosterona baixa, a DT2 e a DA (40).

5.2 – Diagnóstico da Diabetes e Doença de Alzheimer

A associação da DT2 na formação de placas de A β na DA ainda é um assunto onde há ainda pouco consenso. Todavia, já foi demonstrado que a DT2 é de facto um fator para o défice cognitivo e ainda para o diagnóstico clínico para a provável demência da DA (54).

Biomarcadores

A fim de encontrar potencial relação entre o diagnóstico da diabetes e a DA é necessário uma análise aprofundada de todos os biomarcadores para ambas as doenças.

Adiponectina

A adiponectina é segregada pelos tecidos adiposos normais e tem um papel na homeostasia da glicose e no metabolismo dos ácidos gordos, aumentando a sensibilidade à insulina dos órgãos periféricos, impedindo a inflamação (55; 56). Os níveis baixos de adiponectina em pacientes obesos com risco de diabetes são indicativos do papel protector e compensativo da adiponectina para mitigar os danos causados pela nefropatia causada pela diabetes (57).

Um estudo de caso-controlo de Kim *et al* pretendeu verificar a eficácia de um agonista de recetor de adiponectina em pacientes com DT2, bem como em ratos com nefropatia diabética. O fármaco permitiu aumentar os níveis de adiponectina, exercendo efeitos nefroprotectores e melhorando o stress oxidativo induzido pelos níveis altos de glicose. Através do estudo é possível então concluir a sua eficácia no tratamento da DT2 associado à nefropatia diabética (57).

Ng *et al* realizaram um estudo em ratos envelhecidos que demonstram uma deficiência crónica da adiponectina e que foram submetidos a testes comportamentais, tendo os seus cérebros sido depois analisados. Foram então observados danos cognitivos associados a patologias semelhantes à DA, como um aumento dos níveis de A β , hiperfosforilação da proteína tau, neuroinflamação, aumento da apoptose e redução de proteínas sinápticas (58). O estudo, juntamente com outros, revelaram a capacidade da adiponectina em aumentar a sensibilidade à insulina (55; 56; 58).

Outros estudos indicam que a alteração dos níveis de adiponectina no plasma e no LCR corresponde a uma condição distinta de DCL e AD. Apesar da razão para as discrepâncias não serem claras, a adiponectina pode ser considerada como um biomarcador metabólico da AD. A adiponectina tem provado ter efeitos benéficos na

regulação sináptica e na memória e também a capacidade promover a plasticidade sináptica ao melhorar a potenciação a longo-prazo do hipocampo (56).

Para além disto, há também evidência de que a adiponectina reduz os níveis de $A\beta$, bem como os seus níveis de toxicidade e que a sua disfunção possui um papel chave para o declínio cognitivo (56; 58). Estudos indicam que a adiponectina desempenha um papel importante em várias condições perniciosas, como deposição de $A\beta$ /fosforilação da proteína tau, neuroinflamação e stress oxidativo, protegendo os neurónios e as células gliais, para além de exercer um efeito neuroprotetor em várias condições como danos cerebrais causados por AVC isquémicos e hemorragias intracerebrais (56).

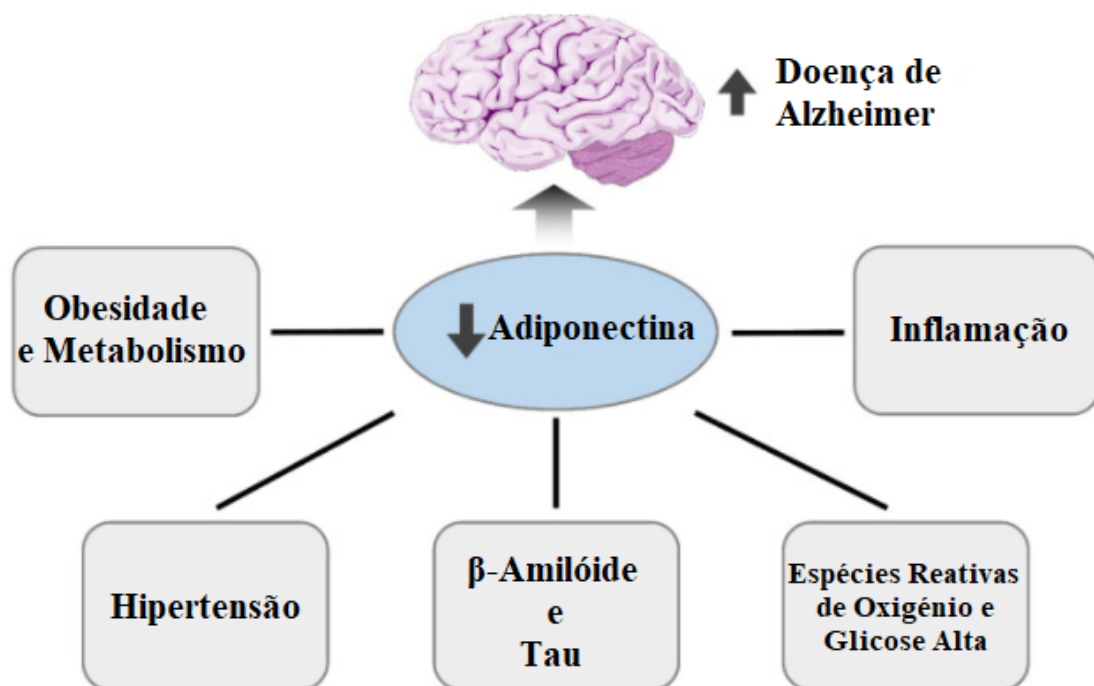


Figura 4 – Desregulação de adiponectina no mecanismo da DA. Adaptado de Jong *et al*, 2020 (56).

Atualmente, há estudos com resultados discrepantes sobre a relação entre os níveis séricos da adiponectina com a DA, com alguns demonstrando níveis altos, enquanto outros demonstram níveis baixos. A razão para esta discrepância pode estar relacionada com os critérios ambíguos para diagnosticar os pacientes com DA ou incapacidade de excluir outros fatores, que podem influenciar os níveis séricos de adiponectina, como certos fármacos que possam influenciar os seus níveis séricos (56).

Há também a possibilidade de que os níveis aumentados de adiponectina serem um mecanismo compensatório para o progresso da DA (56).

Proteína C-reativa

A Proteína C-reativa (CRP) é uma pentraxina que possui pelo menos duas formas distintas: proteína C-reativa pentamérica (pCRP) e a proteína C-reativa monomérica (mCRP). Segundo estudos realizados, a pCRP possui propriedades pro-inflamatórias e anti-inflamatórias, dependendo do contexto, enquanto a mCRP exerce ações pro-inflamatórias em células endoteliais, células progenitoras endotelial, leucócitos e plaquetas e consegue ampliar as respostas inflamatórias. Esta dissociação entre pCRP e a mCRP pode ser o elo de ligação entre a CRP e a inflamação (59).

A CRP é considerado um biomarcador sérico em pacientes com respostas inflamatórias agudas, sendo usada como medida da inflamação crônica e danos tecidulares que resultam do excesso de inflamação ou na incapacidade de realizar resposta de inflamação inicial. Apesar de a CRP ser muitas vezes excluída de estudos de inflamação crônica devido a ser indicativo de infecção ou inflamação aguda, uma concentração alta constante de CRP pode desencadear doenças como DT2 e DA (59).

Um estudo de Ahmed *et al* revelou que os níveis de CRP estavam elevados em pacientes diabéticos ou com AD que receberam tratamento sintomático e também conseguiram estabelecer uma correlação significativa entre a CRP e a HbA1c (60).

No mesmo estudo, os fatores de inflamação e de metabolismo que estão correlacionados com diabetes (como hiperglicemia, adipocinas e ácidos gordos) pareceram aumentar a produção de CRP que participa nos processos de inflamação. É possível CRP seja desencadeada pelo excesso de tecido adiposo para a ativação de *pathways* de sinalização de insulina, resultando numa resistência a insulina que eventualmente progride para DT2 (59; 60).

A neuroinflamação desempenha um papel importante na patogênese da DA, apesar de o mecanismo preciso relacionado ao fenótipo da DA permanece pouco claro. A CRP é claramente encontrada nas PS de pacientes com DA usando imunocoloração, sugerindo que o processo de formação da PS possa incluir uma fase aguda do estado inflamatório e/ou a formação de CRP. Ahmed *et al* conseguiram igualmente estabelecer uma correlação entre a CRP e a A β , providenciando evidências do seu envolvimento em doenças inflamatórias crônicas como DA, que, quando combinados com outros estudos realizados, é possível indicar a sua utilidade na prática clínica como marcador inflamatório sistêmico para o diagnóstico da DA (59; 60).

Fosfolipase A2 associada a lipoproteína

A fosfolipase A2 associada a lipoproteína (Lp-PLA2) é uma enzima pro-inflamatória que circula no plasma na forma ativa num complexo com lipoproteínas de alta densidade (HDL) e baixa densidade (LDL) e, a um nível menos extenso, com a lipoproteína (a) (Lpa). Ela é produzida principalmente pelos macrófagos e outras células inflamatórias (61; 62; 63).

Segundo os resultados obtidos por Cai *et al*, é possível verificar os níveis elevados de Lp-PLA2 em pacientes com DT2 e que demonstram DCL e que este biomarcador está relacionado a potenciais reações inflamatórias que estão por detrás destas patologias. Estas descobertas necessitam de uma futura investigação, mas, por precaução e para monitorizar os níveis de Lp-PLA2 e sua atividade, é recomendado que este biomarcador seja considerado no diagnóstico precoce da DCL (62).

Os níveis elevados de Lp-PLA2 indicam um aumento de stress oxidativo e inflamação, o que a torna num biomarcador inflamatório e um fator de risco tanto para a DT2 como para a DA (62; 63).

Na DT2, a Lp-PLA2 causa *pathways* de inflamação que induz resistência a insulina. Todavia, os níveis elevados de citocinas de inflamação estimulam macrófagos para exprimir um aumento de Lp-PLA, criando assim um ciclo vicioso. Este processo está associado em pessoas diabéticas com DCL, que pode ser atribuído à acumulação de células inflamatórias durante processos de inflamação (60).

5.3 – Potencial da Utilização de Antidiabéticos no Tratamento da Doença de Alzheimer

Apesar de haver um misto de achados de estudos sobre a matéria, a verdade é que há um grande número de literatura que sugere o potencial das terapias antidiabéticas no tratamento da demência, o que resulta observações sobre mecanismos comuns na DT2 e na DA (64).

Metformina

Metformina é uma biguanida que reduz a produção da glicose hepática mediada pela insulina, aumenta a sensibilidade e representa a primeira linha de tratamento para a DT2. É capaz de passar rapidamente pela barreira hematoencefálica, distribuindo-se em várias regiões do cérebro (25; 65).

Através da ativação da *pathway* da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), a metformina parece ter um efeito nas células estaminais neuronais humanas, restaurando funções mitocondriais e atenuando os efeitos dos PGAs (25).

Ao baixar a expressão do recetor de PGAs, que é uma proteína envolvida no transporte da A β pela barreira hematoencefálica, a metformina é mostrada como sendo capaz de reduzir os níveis de A β no cérebro (65). Este mecanismo pode ser observado num estudo de Lu *et al*, cujos resultados indicam que a metformina pode ter um efeito no transporte da A β e desta forma aliviar as disfunções existentes na memória e aprendizagem, melhorando funções cerebrais. Devido à acumulação de A β exacerbar os danos oxidativos e inflamatórios, considera-se que a metformina tem também o efeito de inibir o stress oxidativo e a inflamação (66).

No ensaio clínico realizado por Koenig *et al* em humanos com DA e sem diabetes, a metformina parece melhorar as funções executivas e foi demonstrada uma tendência que sugere melhorias ao nível da memória, aprendizagem e capacidades de atenção. Apesar do tamanho de amostra limitado e a duração curta do ensaio, os resultados positivos obtidos são promissores (67).

Também Herath *et al* mostraram que a metformina, quando usada como tratamento único e comparado com outras formas de tratamento conduz a um melhoramento na memória verbal e funcional e na função executiva. Os resultados obtidos não se alteraram depois de haver um ajuste para os níveis de atividade física, tabaco e hipertensão. Foram demonstrados resultados ainda melhores quando associando a metformina com outras formas de tratamento (68).

Mais ensaios clínicos necessitam de ser feitos a fim de avaliar o exato papel da metformina na prevenção do declínio cognitivo ou melhoramento das funções cognitivas em humanos (25).

Sulfonilureias

Ingham *et al* realizou um estudo para verificar se a glimepirida reduzia a expressão da CD14, que faz parte de um complexo de recetores que medeia as respostas microgliais a péptidos como a A β , e ainda a secreção de citocinas de macrófagos. Através do tratamento com glimepirida, foi possível observar concentrações menores de secreção de citocina quando as células eram incubadas com A β . Como as concentrações elevadas de citocina aumenta a neurodegeneração e a neuroinflamação, a glimepirida

previne a neuropatologia e reduz a neuroinflamação, pelo que pode ser considerada como um potencial tratamento para a DA (69).

O estudo levado a cabo por Alp *et al* demonstra que a gliclazida possui um efeito neuroprotetor no cérebro de ratos com diabetes induzida pela estreptozotocina, exercendo um efeito antioxidante (70).

Já Weinstein *et al* estudaram o efeito de sulfonilueiras na estrutura e funções cerebrais e no risco de DA, tendo concluído que os mecanismos das sulfonilueiras são, de um modo geral, menos claras que a metformina, particularmente no que diz respeito à saúde cerebral. Nos seus resultados, foi possível encontrar provas de um efeito protetor comparando os utilizadores das sulfonilueiras com outros utilizadores de medicação diabética (71).

Serão necessários estudos mais extensos para verificar o potencial terapêutico desta classe de fármacos (25).

Tiazolidinedionas (Glitazonas)

As TZDs parecem também ter um papel no melhoramento da função neural e formação de memória, mostrando efeitos neuroprotetores contra mecanismos da DA, relacionados com a inibição da expressão de genes de inflamação e alteração da produção e deposição de A β . Está descrito que a pioglitazona é capaz de entrar no cérebro, suprimir a ativação glial e reduzir os mecanismos relacionadas com a DA, como por exemplo o transporte da A β para o cérebro que é controlado pela pioglitazona através de PPAR- γ (25; 65).

Em mais detalhe, Quan *et al* estudaram o efeito neuroprotetor que a pioglitazona pode ter e que se inicia com a fosforilação da PPAR- γ para assim reduzir os níveis de A β e concluíram que a pioglitazona agonista da PPAR- γ pode estimular a PPAR- γ ao inibir a expressão da proteína CDK5, afetando assim a expressão dos genes alvo regulados pelo PPAR- γ e impedindo a sua danificação. Isto permite que ocorra a redução da produção de A β , aumente a degradação da A β e ainda reduzindo assim a apoptose neuronal induzida pela A β (72).

Um outro estudo realizado por Searcy *et al* em ratos modelo com DA, observou-se que a pioglitazona demonstra múltiplos efeitos benéficos que incluem uma melhor capacidade de aprendizagem, uma redução do colesterol sérico, uma redução dos depósitos de A β e de proteína tau no hipocampo e um aumento na plasticidade a curto e

longo prazo. Juntando isso a todos os outros achados no estudo, é possível demonstrar que as TDZs podem melhorar os efeitos associados à patologia da DA (73).

Glucagon-like peptide-1 e seus análogos

GLP-1 e os seus análogos são capazes de passar pela barreira hematoencefálica e ligar-se a recetores da GLP-1 expressos no cérebro e exibir uma atividade neuroprotetora (25; 65).

Realmente, a estimulação de recetores de GLP-1 numa variedade crescente de modelos celulares e animais de neurodegeneração e neurogênese mostrou que estes recetores possuem um papel neurotrófico e neuroprotetor. Os recetores de GLP-1 podem induzir a diferenciação de células estaminais neuronais em neurónios e estimular a potencialização a longo prazo, a correlação da formação da memória é definido como um aprimoramento de longa duração na transmissão do sinal entre dois neurónios, sendo um resultado da sua atividade síncrona (74).

A dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) degrada facilmente GLP-1 humano, resultando numa semi-vida curta. Devido a isto, foram desenvolvidos vários análogos do GLP-1 que são degradados mais lentamente. Entre esses análogos três são capazes de passar pela barreira hematoencefálica: exenatida, liraglutida e lixisenatida (25).

Independentemente dos seus efeitos no controlo da glicose, estes fármacos influenciam os *pathways* celulares da proteção neuronal, função mitocondrial, apoptose e stress oxidativo. Devido a isto, os análogos do GLP-1 têm sido estudados como um potencial tratamento para da DA e outras doenças neurodegenerativas (25).

Segundo Cai *et al*, a lixisenatida tem uma ação protetora contra a toxicidade da A β a nível neuronal e na inflamação (75). Já Zhou *et al* demonstrou que a exenatida mostrou-se associada a uma menor incidência da DA numa amostra grande e representativa de pacientes de DT2 idosos, o que destaca a possibilidade de certos tipos de antidiabéticos poderem reduzir o risco de DA (76). Apesar dos efeitos da exenatida na DA não serem evidentes, merecem uma investigação mais aprofundada (76; 77).

Um ensaio clínico realizado por Femminella *et al* sobre os efeitos da liraglutida na DA evidenciou efeitos favoráveis no processo neurodegenerativo da doença. Foi possível observar uma redução dos depósitos de A β e de neuroinflamação, um melhoramento no metabolismo da glicose cerebral e de resultados cognitivos, assim como um aumento na proliferação das células progenitoras neuronais (78).

Pelas razões apresentadas e por não afetarem o nível de açúcar no sangue em pessoas não-diabéticas, os análogos de GLP-1 podem representar um tratamento potencialmente seguro para a DA e outras condições neurodegenerativas em pacientes não-diabéticos (25).

Inibidores de Dipeptidil peptidase 4

Os DPP-4i têm demonstrado efeitos neuroprotetores que podem ser parcialmente mediados através dos efeitos do GLP-1 no cérebro (25).

Num estudo realizado por Kornelius *et al*, os efeitos protetores da linagliptina na neurotoxicidade mediada pela A β foram investigados. Segundo os resultados obtidos, a linagliptina protege significativamente contra a citotoxicidade induzida pela A β que danifica a sinalização de insulina e causa morte cerebral. A linagliptina também previne a ativação do glicogénio-sintase-quinase-3- β (GSK3 β) e a hiperfosforilação da proteína tau ao restaurar a sinalização da regulação da insulina. Foi igualmente demonstrada a capacidade de aliviar o mau funcionamento mitocondrial e a produção de espécies reativas de oxigénio. Todos os achados do estudo sugerem que a linagliptina consegue restaurar a sinalização de insulina cujos danos foram causados por A β em células neuronais, sugerindo que os DPP-4i podem ter um potencial terapêutico ao reduzir os danos causados pela A β na sinalização de insulina e na neurotoxicidade (79).

Pintana *et al* estudaram os efeitos da vildagliptina e da sitagliptina em dois grupos de ratos, um com uma dieta normal e outro com uma dieta com alto teor de gordura. Os resultados indicaram uma melhoria significativa dos parâmetros metabólicos, diminuição dos níveis de stress oxidativo periférico e cerebral, prevenção da disfunção mitocondrial no hipocampo e melhoria dos comportamentos de aprendizagem (80).

Um estudo de Chen *et al* demonstrou a capacidade dos DPP-4i de prevenir a demência através de uma correlação positiva do efeito de prevenção da doença com doses acumulativas. Apesar de se verificar um efeito preventivo no que diz respeito à maior parte das causas conhecidas da demência, particularmente a demência vascular, o mesmo não foi observado na demência causada pela DA (81).

Insulina

A insulina exerce vários efeitos no cérebro no que respeita aspetos cognitivos, de aprendizagem, memória e plasticidade sináptica (25).

Segundo estudos clínicos, a hiperinsulinemia prolongada em adultos sem hiperglicemia e/ou com DCL ou DA é capaz de aumentar a memória. Isto sugere que esta hormona possui um importante papel na facilitação de memória e que a resistência a insulina no cérebro é um fator fisiopatológico da DA (82; 83).

A administração intranasal da insulina mostrou desencadear melhoramentos na plasticidade sináptica, na captação da glicose e na aliviação da neuropatologia da DA (83). Em concreto, Craft *et al* realizou estudos para observar os efeitos do tratamento com insulina na patologia da DA. Num estudo envolvendo insulina normal e um análogo de longa duração, conseguiu-se observar um melhoramento da memória em adultos com DCL e DA. No entanto, num estudo subsequente, foi possível determinar que os efeitos do análogo iam diminuindo com uma administração a longo-prazo, enquanto a insulina normal continuava a providenciar efeitos benéficos na memória (84).

Também foi possível observar uma preservação ou aumento do volume de regiões do cérebro afetadas pela patologia da DA e que essas mudanças estavam associadas com o melhoramento da memória, particularmente uma região afetada durante as primeiras fases da DA. Ainda foi verificada a capacidade de a insulina normal reduzir a proporção de proteína tau fosforilada e a A β , que são indicadores do risco e progresso da DA. Isto, combinado com os outros resultados, sugerem a possibilidade da insulina modificar vários processos patologicamente relacionados com a DA (84).

Todavia, apesar da administração intranasal da insulina ter sido demonstrada como sendo eficaz e segura, a administração sistémica de insulina está associada com uma penetração reduzida no cérebro e aumento do risco de hipoglicemia (25; 82; 83). Isto, combinado com o reduzido número de ensaios clínicos, justifica a necessidade de uma investigação mais aprofundada sobre o potencial da insulina no tratamento da DA (83).

6 – CONCLUSÃO

A DT2 e a DA estão entre as doenças que mais condicionam a qualidade de vida, devido à forma como ambas debilitam os indivíduos afetados por elas. Apesar da severidade destas duas doenças e conhecendo os múltiplos fatores que contribuem para o seu surgimento, a prevalência continua a ser alta, principalmente em países desenvolvidos. Possivelmente, o facto de a esperança média de vida ser bastante alta, combinado com o modo de vida, contribuem para o aparecimento e perpetuação destas duas doenças.

Com os últimos estudos, foram-se verificando vários mecanismos fisiopatológicos comuns que podem influenciar tanto o aparecimento da DT2 como da DA. Um desses mecanismos é a desregulação da insulina e do metabolismo da glicose, onde a EDI perde funções, induzindo DT2 e impedindo a degradação da A β . Outro mecanismo que é comum às duas doenças é a inflamação, onde níveis aumentados de várias citocinas pró-inflamatórias parecem associar-se a uma maior possibilidade de desenvolver DT2 e DA. Também é possível verificar o papel da amiloidogénese no desenvolvimento da DT2 e da DA, o que leva à formação de amilina, A β e agregados neurofibrilares, tendo igualmente uma relação com a EDI que compete com os seus produtos.

Apesar da dificuldade de encontrar um diagnóstico definitivo para a DA que não envolva um exame de autópsia, tem-se vindo a verificar a contribuição de biomarcadores de homeostasia de glicose e inflamação para determinação do risco do desenvolvimento da DA, como sendo a adiponectina, a proteína C-reativa e a fosfolipase associada a lipoproteína A2.

Se os estudos realizados demonstram a relação próxima entre a DT2 e a DA, então é possível sugerir o potencial terapêutico de vários antidiabéticos no que diz ao respeito ao tratamento das duas doenças. No entanto, a relação da DT2 e da DA ainda não é completamente conhecida, sendo necessários mais estudos a fim de esclarecer mais os seus mecanismos comuns e as implicações terapêuticas relacionadas.

Há que referir a incapacidade de realização de uma revisão sistemática, como havia sido inicialmente planeado, devido à falta de um número suficiente de estudos clínicos com capacidade de comprovar a relação entre diabetes e DA.

No entanto, espera-se que, através de estudos mais aprofundados, seja possível estabelecer um melhor diagnóstico da diabetes e da DA e proceder a um tratamento que seja não só eficaz, mas também que não seja nocivo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Cabo Barreiros, Ivo D.** *Revisão à Diabetes Fisiopatologia e Tratamento.* Universidade de Coimbra. Coimbra : s.n., 2015. Tese de Mestrado.
2. **Derrick, Stefani A., et al., et al.** Effects of Dietary Red Raspberry Consumption on Pre-Diabetes and Type 2 Diabetes Mellitus Parameters. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021, Vol. 18, 17.
3. **Parreira Cordeiro, Fátima C.** *Associação entre Doença de Alzheimer e Diabetes.* Universidade da Beira Interior. Covilhã : s.n., 2013. Tese de Mestrado.
4. **Kandimalla, Ramesk, Thirumala, Vani e Reddy, P. Hemachandra.** Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A Critical Appraisal. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2017, Vol. 1863, 5.
5. **Kharroubi, Akram T. e Darwish, Hisham M.** Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World Journal of Diabetes.* 2015, Vol. 6, 6.
6. **American Diabetes Association.** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2011, Vol. 34, 1.
7. **Langowski, André R., Trompczynski, Janine e Koerich, Angélica.** Linha Guia de Diabetes Mellitus. *Secretaria de Estado de Saúde do Paraná.* 2018.
8. **Genuth, Saul M. (MD), Palmer, Jerry P. (MD) e Nathan, David M. (MD).** Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes in America.* 3°. s.l.: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2018.
9. **Korkmaz, Hüseyin A. e Ermiş, Çağatay.** A case of immune-mediated type 1 diabetes mellitus due to congenital rubella infection. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism.* 2019, Vol. 24, 1.
10. **Burke, Rachel M., et al., et al.** Rotavirus and Type 1 Diabetes-Is There a Connection? A Synthesis of the Evidence. *The Journal of Infectious Diseases.* 2020, Vol. 222, 7.
11. **Pieralice, Silvia e Pozzilli, Paolo.** Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. *Diabetes & Metabolism Journal.* 2018, Vol. 42, pp. 451-464.

12. **Nadeau, Kristen J., et al., et al.** Youth-Onset Type 2 Diabetes Consensus Report: Current Status, Challenges, and Priorities. *Diabetes Care*. 2016, Vol. 39, 9.
13. **Lende, Michelle e Rijhsinghani, Asha.** Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *International Journal of Environment Research and Public Health*. 2020, Vol. 17, 9573.
14. **Sperling, Mark A. (MD) e Garg, Abhimanyu (MD).** Monogenic Forms of Diabetes. *Diabetes in America*. 3º. s.l. : National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2015.
15. **Khan, Radia M. M., et al., et al.** From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina*. 2019, Vol. 55, 9.
16. **Wu, Yanling, et al., et al.** Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *International Journal of Medical Sciences*. 2014, Vol. 11, 11.
17. **Kautzky-Willer, Alexandra, Harreiter, Jürgen e Pacini, Giovanni.** Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*. 2016, Vol. 37, 3.
18. **Walker, Rebekah J., Williams, Joni S. e Egede, Leonard E.** Impact of Race/Ethnicity and Social Determinants of Health on Diabetes Outcomes. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2016, Vol. 351, 4.
19. **Ramachandran, A.** Know the signs and symptoms of diabetes. *Indian Journal of Medical Research*. 2014, Vol. 140, 5.
20. **Pippit, Karly, Li, Marlana e Gurgle, Holly E.** Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis. *American Family Physician*. 2016, Vol. 93, 2.
21. **Atkinson, Mark A., Eisenbarth, George S. e Michels, Aaron W.** Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014, Vol. 383, 9911.
22. **Ngugi, Mathew P., et al., et al.** Diagnosis of Diabetes Mellitus. *International Journal of Diabetes Research*. 2012, Vol. 1, 2.

23. **Ezegbogu, Mark e Abdulsalam, Kabiru.** Glycated Haemoglobin (HBA1C): An Update on Available Methods. *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences*. 2018, Vol. 11, 1.
24. **Joshi, Shashank, et al., et al.** Therapeutic potential of α -glucosidase inhibitors in type 2 diabetes mellitus: An evidence-based review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2015, Vol. 16, 13.
25. **Tumminia, Andrea, et al., et al.** Type 2 diabetes mellitus and alzheimer's disease: Role of insulin signalling and therapeutic implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018, Vol. 19, 3306.
26. **Thrasher, James (MD).** Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. *The American Journal of Cardiology*. 2017.
27. **Pakkir Maideen, Naina M., Manavalan, Gobinath e Balasubramanian, Kumar.** Drug interactions of meglitinide antidiabetics involving CYP enzymes and OATP1B1 transporter. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2018, pp. 1-10.
28. **Tentolouris, Anastasios, et al., et al.** SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019, Vol. 16, 2965.
29. **Kumar, Anil, et al., et al.** Alzheimer Disease. *Web site de National Center for Biotechnology Information*. [Online] 18 de Novembro de 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>.
30. **Xiaohua, Li, Song, Dalin e Leng, Sean X.** Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: From epidemiology to mechanism and treatment. *Clinical Interventions in Aging*. 2015, Vol. 10, pp. 540-560.
31. **Carvalho Gomes, Miguel A.** *O Papel dos Biomarcadores na Doença de Alzheimer*. Universidade do Algarve. 2015. Tese de Mestrado.
32. **Chu, L. W.** Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. *Hong Kong Medical Journal*. 2012, Vol. 18, 3.
33. **Meyer, Johanna C., Harirari, Pamela e Schellack, Natalie.** Overview of Alzheimer's disease and its management. *South African Pharmaceutical Journal*. 2016, Vol. 83, 9.

34. **Peng, Bin, et al., et al.** Role of Alcohol Drinking in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020, Vol. 21, 2316.
35. **Antão da Silva Fulgêncio, Joana F.** *Evolução dos Métodos de Diagnóstico na Doença de Alzheimer*. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. 2017. Tese de Mestrado.
36. **Rao, T. S. S., et al., et al.** Dementia and the International Classification of Diseases-11 (Beta Version). *Indian Journal of Psychiatry*. 2017, Vol. 59, 1.
37. **Hugo, Julie e Ganguli, Mary.** Dementia and Cognitive Impairment: Epidemiology, Diagnostic and Treatment. *Clinics in geriatric medicine*. 2014, Vol. 30, 3.
38. **Bjerke, Maria e Engelborghs, Sebastiaan.** Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Early and Differential Alzheimer's Disease Diagnosis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018, Vol. 62, 3.
39. **Nisar, Omar, et al., et al.** Type 3 Diabetes Mellitus: A Link Between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2020, Vol. 12, 11.
40. **Jayaraman, Anusha (PhD) e Pike, Christian J. (PhD).** Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes: Multiple Mechanisms Contribute to Interactions. *Current Diabetes Reports*. 2014, Vol. 14, 4.
41. **An, Yang, et al., et al.** Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2017, Vol. 14, 3.
42. **Mittal, Khyati, Mani, Ruchi J. e Katare, Deepshikha P.** Type 3 Diabetes: Cross Talk between Differentially Regulated Proteins of Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. *Scientific Reports*. 2016, Vol. 6, 25589.
43. **Li, Huajie, et al., et al.** Insulin degrading enzyme contributes to the pathology in a mixed model of Type 2 diabetes and Alzheimer's disease: possible mechanisms of IDE in T2D and AD. *Biocience Reports*. 2018, Vol. 38.
44. **Mushtaq, Gohar, et al., et al.** Alzheimer's disease and type 2 diabetes via chronic inflammatory mechanisms. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2015, Vol. 22, 1.

45. **Elsherbiny, Nehal M., et al., et al.** Homocysteine Induces Inflammation in Retina and Brain. *Biomolecules*. 2020, Vol. 10.
46. **Fu, Wen, Patel, Aarti e Jhamandas, Jack H.** Amylin receptor: a common pathophysiological target in Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2013, Vol. 5, 42.
47. **Bharadwaj, Prashant, et al., et al.** Amylin and beta amyloid proteins interact to form amorphous heterocomplexes with enhanced toxicity in neuronal cells. *Scientific Reports*. 2020, Vol. 10, 10356.
48. **Cao, Wuyou, et al., et al.** Association of Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1 and Its rs1799986 Polymorphism With Mild Cognitive Impairment in Chinese Patients With Type 2 Diabetes. *Frontiers in neuroscience*. 2020, Vol. 14, 743.
49. **Kong, Yanyan, et al., et al.** Pathological Mechanisms Linking Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE). *Frontiers in aging neuroscience*. 2020, Vol. 12, 217.
50. **Solomon, Alina, et al., et al.** Effect of the Apolipoprotein E Genotype on Cognitive Change During a Multidomain Lifestyle Intervention: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 2018, Vol. 75, 4.
51. **Yan, Xu-Sheng, et al., et al.** Protective mechanism of testosterone on cognitive impairment in a rat model of Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*. 2019, Vol. 14, 4.
52. **Mauvais-Jarvis, Franck.** Gender differences in glucose homeostasis and diabetes. *Physiology & behavior*. 2018, Vol. 187.
53. **Karakas, Mahir, et al., et al.** Testosterone Levels and Type 2 Diabetes-No Correlation with Age, Differential Predictive Value in Men and Women. *Biomolecules*. 2018, Vol. 8, 72.
54. **Pekkala, Timo, et al., et al.** Association of Peripheral Insulin Resistance and Other Markers of Type 2 Diabetes Mellitus with Brain Amyloid Deposition in Healthy Individuals at Risk of Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020, Vol. 70.

55. **van Himbergen, Thomas M. (PhD), et al., et al.** Biomarkers for Insulin Resistance and Inflammation and the Risk for All-Cause Dementia and Alzheimer Disease. *National Institutes of Health*. 2012, Vol. 69, 5.
56. **Jong, Kim Y., et al., et al.** Adiponectin: The Potential Regulator and Therapeutic Target of Obesity and Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020, Vol. 21, 6419.
57. **Kim, Yaeni, et al., et al.** The Adiponectin Receptor Agonist AdipoRon Ameliorates Diabetic Nephropathy in a Model of Type 2 Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018, Vol. 29, 4.
58. **Ng, Roy CL, et al., et al.** Chronic adiponectin deficiency leads to Alzheimer's disease-like cognitive impairments and pathologies through AMPK inactivation and cerebral insulin resistance in aged mice. *Molecular Neurodegeneration*. 2016, Vol. 11, 71.
59. **Ying-yi, Luan e Yong-ming, Yao.** The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive Protein in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2018, Vol. 9, 1302.
60. **Ahmed, Amira S., Elgharabawy, Rehab M. e AL-Najjar, Amar H.** Ameliorating effect of anti-Alzheimer's drugs on the bidirectional association between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Experimental Biology and Medicine*. 2017, Vol. 242.
61. **Huang, Fubao, Wang, Kai e Shen, Jianhua.** Lipoprotein-associated phospholipase A2: The story continues. *Medicinal Research Reviews*. 2020, Vol. 40, 1.
62. **Cai, Rongrong, et al., et al.** Lipoprotein-associated Phospholipase A2 Is Associated with Risk of Mild Cognitive Impairment in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Scientific Reports*. 2017, Vol. 7, 12311.
63. **Doody, Rachelle S., et al., et al.** Lipoprotein-associated phospholipase A2, homocysteine, and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2015, Vol. 1.
64. **Bendlin, Barbara B.** Antidiabetic therapies and Alzheimer disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2019, Vol. 21, 1.

65. **Akimoto, Hayato (PhD), et al., et al.** Antidiabetic Drugs for the Risk of Alzheimer Disease in Patients With Type 2 DM Using FAERS. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. 2020, Vol. 35.
66. **Lu, Xin-Yi, et al., et al.** Metformin Ameliorates A β Pathology by Insulin-Degrading Enzyme in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020.
67. **Koenig, Aaron M. (MD), et al., et al.** Effects of the Insulin Sensitizer Metformin in Alzheimer's Disease: Pilot Data from a Randomized Placebo-Controlled Crossover Study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2017, Vol. 31, 2.
68. **Herath, Pushpani M., et al., et al.** The Effect of Diabetes Medication on Cognitive Function: Evidence from the PATH Through Life Study. *BioMed Research International*. 2016, Vol. 2016, 7208429.
69. **Ingham, Victoria, Williams, Alun e Bate, Clive.** Glimepiride reduces CD14 expression and cytokine secretion from macrophages. *Journal of Neuroinflammation*. 2014, Vol. 11, 115.
70. **Alp, Harun, et al., et al.** Protective effects of beta glucan and gliclazide on brain tissue and sciatic nerve of diabetic rats induced by streptozosin. *Experimental Diabetes Research*. 2012, Vol. 2012, 230342.
71. **Weistein, Galit, et al., et al.** Association of metformin, sulfonylurea and insulin use with brain structure and function and risk of dementia and Alzheimer's disease: Pooled analysis from 5 cohorts. *PLoS One*. 2019, Vol. 14, 2.
72. **Quan, Qiankun, Qian, Yihua e Li, Ming.** Pioglitazone Reduces β Amyloid Levels via Inhibition of PPAR- γ Phosphorylation in a Neuronal Model of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019, Vol. 11, 178.
73. **Searcy, James L., et al., et al.** Long-Term Pioglitazone Treatment Improves Learning and Attenuates Pathological Markers in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012, Vol. 30, 4.
74. **Salcedo, Isidro, et al., et al.** Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders. *British Journal of Pharmacology*. 2012, Vol. 166, 5.

75. **Cai, Hong-Yan, et al., et al.** Lixisenatide Attenuates the Detrimental Effects of Amyloid β Protein on Spatial Working Memory and Hippocampal Neurons in Rats. *Behavioural Brain Research*. 2016, Vol. 318.
76. **Zhou, Bo, et al., et al.** Association between exenatide use and incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia - Translational Research & Clinical Interventions*. 2021, Vol. 7, 12139.
77. **Mullins, Roger J., et al., et al.** A Pilot Study of Exenatide Actions in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*. 2019, Vol. 16, 8.
78. **Femminella, Grazia D., et al., et al.** Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: study protocol for a randomised controlled trial (ELAD study). *Trials*. 2019, Vol. 20, 191.
79. **Kornelius, Edy, et al., et al.** DPP-4 Inhibitor Linagliptin Attenuates Ab-induced Cytotoxicity through Activation of AMPK in Neuronal Cells. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2015, Vol. 21, 7.
80. **Pintana, Hiranya, et al., et al.** DPP-4 inhibitors improve cognition and brain mitochondrial function of insulin-resistant rats. *Journal of Endocrinology*. 2013, Vol. 218.
81. **Chen, Kuan-Chan, et al., et al.** Association between the Use of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and the Risk of Dementia among Patients with Type 2 Diabetes in Taiwan. *Journal of Clinical Medicine*. 2020, Vol. 9, 660.
82. **Femminella, Grazia D., et al., et al.** Antidiabetic Drugs in Alzheimer's Disease: Mechanisms of Action and Future Perspectives. *Journal of Diabetes Research*. 2017, Vol. 2017.
83. **Hallschmid, Manfred.** Intranasal Insulin for Alzheimer's Disease. *CNS Drugs*. 2021, Vol. 35, 15.
84. **Craft, Suzanne, et al., et al.** Effects of Regular and Long-Acting Insulin on Cognition and Alzheimer's Disease Biomarkers: A Pilot Clinical Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017, Vol. 57.