



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

Mecanismos fisiopatológicos que relacionam a Diabetes Mellitus tipo 2 e a Doença de Alzheimer

Ana Margarida Cordeiro Mourato

AGOSTO'2018



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

Mecanismos fisiopatológicos que relacionam a Diabetes Mellitus tipo 2 e a Doença de Alzheimer

Ana Margarida Cordeiro Mourato

Orientado por:

Doutor Dinis Manuel Reis

AGOSTO'2018

RESUMO

Concomitante ao envelhecimento da população, verifica-se um aumento do número de doentes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer (DA).

Na DA ocorre formação de placas senis de β -amiloide e de emaranhados neurofibrilares da proteína tau, atrofia cerebral, perda de sinapses, hipometabolismo da glicose cerebral, neuroinflamação, *stress* oxidativo, disfunção mitocondrial e comprometimento vascular.

Na DM2 desenvolve-se insulinoresistência e déficit de produção de insulina, por falência das células beta-pancreáticas, com consequente hiperglicemia. Secundariamente, ocorrem várias complicações, nomeadamente: formação de produtos finais da glicação avançada, estado pró-inflamatório e pró-coagulante, *stress* oxidativo e lesão vascular e neuronal.

Com base na fisiopatologia destas duas doenças, verifica-se a existência de vários mecanismos que as relacionam, nomeadamente: lesão cardiovascular, alterações neuropatológicas, insulinoresistência, produção de produtos finais da glicação avançada, *stress* oxidativo, disfunção mitocondrial, neuroinflamação, dislipidemia, obesidade, alterações sinápticas, disfunção da barreira hematoencefálica e dos pericitos e presença de sistema linfático cerebral.

Conhecendo e compreendendo estes mecanismos fisiopatológicos, podemos descobrir alvos terapêuticos comuns às duas patologias e, assim, diminuir a sua prevalência e progressão.

Palavras-chave:

Doença de Alzheimer; Diabetes Mellitus Tipo 2; envelhecimento; resistência à insulina; inflamação.

ABSTRACT

As population ages, there is an increase in the number of patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus (DM2) and neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease (AD).

In AD, formation of senile β -amyloid and neurofibrillary tangles of the tau protein, cerebral atrophy, loss of synapses, cerebral glucose hypometabolism, neuroinflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and vascular compromise occur.

In DM2 insulin-resistance and insulin production deficit develop due to beta-pancreatic cell failure, with consequent hyperglycemia. Secondly, several complications occur, namely: formation of advanced glycation end products, pro-inflammatory and procoagulant state, oxidative stress and vascular and neuronal injury.

Based on the pathophysiology of the two diseases, there are several mechanisms that relate them, namely: cardiovascular injury, neuropathological alterations, insulin resistance, production of advanced glycation end products, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, neuroinflammation, dyslipidemia, obesity, synaptic alterations, dysfunction of the blood-brain barrier and pericytes and the presence of cerebral lymphatic system.

Knowing and understanding these pathophysiological mechanisms, we might be able to find therapeutic targets common to both pathologies and, thus, reduce their prevalence and progression.

Key-words:

Alzheimer's disease; type 2 diabetes mellitus; aging; insulin resistance; inflammation.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FMUL.

ÍNDICE

	Página
Introdução	4
Demência	5
Doença de Alzheimer	6
Envelhecimento	7
Envelhecimento e Doença de Alzheimer.....	8
Diabetes Mellitus tipo 2.....	9
Envelhecimento, Doença de Alzheimer e Diabetes Mellitus tipo 2.....	10
Relação entre Doença de Alzheimer e Diabetes Mellitus tipo 2	11
1. Doença Cardiovascular.....	12
2. Alterações neuropatológicas associadas à Doença de Alzheimer	13
2.1 Placas senis de β -amiloide	13
2.2 Emaranhados neurofibrilares (NFT) por hiperfosforilação da proteína tau	15
3. Alterações da estrutura tridimensional proteica e Polipeptídeo amiloide dos ilhéus pancreáticos	16
4. Enzima degradadora de insulina e Deficit de Zinco.....	17
5. Produtos finais da Glicação Avançada	18
6. <i>Stress</i> oxidativo	19
7. Disfunção mitocondrial	20
8. Neuroinflamação	21
9. Apolipoproteína E	23
10. Metabolismo lipídico	24
11. Neurotransmissores	25
12. Disfunção da barreira hematoencefálica e dos pericitos e Sistema Linfático Cerebral	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
AGRADECIMENTOS	29
ANEXOS - ESQUEMAS	30

INTRODUÇÃO

Com o aumento da esperança média de vida e envelhecimento da população, tem-se verificando um número crescente de doentes com doenças tipicamente associadas ao envelhecimento, como a Doença de Alzheimer (doença neurodegenerativa mais frequente) e a Diabetes Mellitus tipo 2, entre outras. Este trabalho, sob a forma de revisão bibliográfica, sobre a fisiopatologia destas duas doenças, surge com o intuito de compreender as características e mecanismos fisiopatológicos que relacionam estas duas doenças, nomeadamente: lesão cardiovascular, alterações neuropatológicas, insulinoresistência, produção de produtos finais da glicação avançada, *stress* oxidativo, disfunção mitocondrial, neuroinflamação, dislipidemia, alterações sinápticas, disfunção da barreira hematoencefálica e dos pericitos e presença de sistema linfático cerebral.

Este trabalho tem como principal objetivo descobrir, compreender e descrever os vários mecanismos fisiopatológicos que relacionam a Diabetes Mellitus tipo 2 e a Doença de Alzheimer.

No seguimento deste trabalho, seria interessante realizar um estudo futuro, com os seguintes objetivos:

1. Avaliar se o controlo da glicémia, em doentes diabéticos e em doentes com DM2 e DA, tem influência no declínio das suas capacidades cognitivas;
2. Perceber que alvos moleculares, envolvidos nos vários mecanismos fisiopatológicos descritos ao longo deste trabalho, poderão ser usados como futuros alvos terapêuticos, comuns às duas doenças, com o intuito de reverter, atrasar a progressão ou controlar o desenvolvimento destas duas patologias.

Demência

Demência é o termo usado para descrever os sintomas de doenças que causam declínio neuronal progressivo, incluindo perda de memória, de raciocínio e das capacidades intelectual, social e de reações emocionais. Apesar da maioria das pessoas com demência ser idosa, nem todas as pessoas idosas desenvolvem demência. Pode surgir em qualquer idade, sendo mais frequente a partir dos 65 anos. Existem vários tipos de demência, sendo a Doença de Alzheimer (DA) a mais comum, constituindo 50 a 70% de todos os casos de demência.¹ Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) existem 47.5 milhões de pessoas com demência em todo o mundo e estima-se que serão 75.6 milhões em 2030 e 135.5 milhões em 2050. Com base nos dados da Alzheimer Europe, existem cerca de 182 mil pessoas com demência em Portugal.²

Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença cerebral, degenerativa primária, de etiologia desconhecida, com características neuroquímicas e neuropatológicas específicas. Na maioria dos casos tem um início insidioso, desenvolvendo-se lenta e progressivamente. Pode ter início em idade adulta (DA de início precoce), ou em idade mais avançada, onde a incidência é maior (DA de início tardio). Na DA de início precoce, antes dos 65-70 anos de idade, existe elevada probabilidade de haver história familiar de demência. Nestes casos, a doença evolui de forma mais rápida e com danos mais graves, sobretudo nos lobos temporal e parietal. Na DA de início tardio, a evolução é mais lenta e caracterizada por comprometimento mais geral das funções corticais superiores. Em ambas ocorrem alterações em áreas cerebrais responsáveis pela memória e funções cognitivas.³

Embora alguns casos de DA (<1%) sejam causados por mutações hereditárias não-dominantes, que tipicamente levam ao início da doença antes dos 60 anos, a maior parte dos casos de DA são de início tardio, onde a idade, genética, ambiente e outras doenças, provavelmente, desempenham um papel importante.⁴

Na DA ocorre formação de placas senis de peptídeos β -amiloides ($A\beta$) extracelulares (cerca de 15 anos antes de apresentar declínio cognitivo) e emaranhados neurofibrilares (ENF) intracelulares constituídos por tau hiperfosforilada (acumulação mais tardia, mas antes do início da demência), diminuição do número e tamanho de células cerebrais, atrofia cerebral e perda de sinapses. Estas alterações dificultam a comunicação intracerebral e danificam as conexões intercelulares no cérebro. As células cerebrais são danificadas, perdem a sua função, e morrem. À medida que a DA progride e afeta diferentes áreas cerebrais, vão-se perdendo as funções características dessas áreas. Outros mecanismos envolvidos na patogénese da DA são: hipometabolismo da glicose cerebral, neuroinflamação, *stress* oxidativo, disfunção mitocondrial e comprometimento vascular.⁵

Envelhecimento

A característica mais proeminente do envelhecimento é a degeneração que ocorre a nível molecular, celular, tecidual e orgânico, originando patologias como sarcopenia, lipodistrofia, aterosclerose, insuficiência cardíaca, osteoporose e artrose, insuficiência renal, diabetes mellitus tipo 2, doenças neurodegenerativas, entre outras.²⁴

As células senescentes são caracterizadas pela interrupção do seu ciclo celular e diferenciação num fenótipo secretor associado à senescência celular. Estas células, que não se dividem, contribuem para o envelhecimento, porque perdem a capacidade de reparar e regenerar tecidos. Existem vários mecanismos que conduzem à senescência celular, como: diminuição progressiva dos telómeros a cada divisão celular; lesões no DNA; alterações da cromatina; espécies reativas de oxigénio (EROs) e lesões oxidativas; *stress* mitótico e epigenético; mutações oncogénicas, perda de supressores tumorais e inibição da replicação de DNA. Independentemente dos estímulos que induzem a senescência, esta requer a ação coordenada do p53/p21 e p16INK4A/RB. Por exemplo, com o encurtamento dos telómeros, ou com a quebra da dupla cadeia de DNA, é desencadeada uma resposta celular que vai estabilizar o p53, com o intuito de promover a transcrição do p21 e conseqüentemente interromper o ciclo celular. A interrupção torna-se permanente com a regulação do p16INK4A que, promovendo a hipofosforilação do RB, bloqueia o ciclo celular no início da fase S. O p16INK4A é um biomarcador natural do envelhecimento, verificando-se um aumento progressivo da sua expressão com o avançar da idade.

Existem, ainda, outras vias de sinalização, que também estão relacionadas com o envelhecimento, nomeadamente a via do metabolismo energético proteico, como a via mTOR e a da sinalização da insulina. Estudos genéticos evidenciam o papel destas vias no aumento da longevidade, através da restrição calórica, que atrasa o envelhecimento e doenças associadas, como a Diabetes Mellitus tipo 2.

As células senescentes acumulam-se por ativarem vias antiapoptóticas. Estas células contribuem para o *stress* oxidativo, com produção de EROs; têm atividade β -galactosidase associada à senescência (SA β -gal); e expressam SASP (proteases, fatores de crescimento, quimiocinas e citocinas inflamatórias) que relacionam as células senescentes à inflamação.²⁵

A nível do Sistema Nervoso Central (SNC), o envelhecimento está associado ao declínio cognitivo, incluindo deficits de memória e diminuição da velocidade de processamento. Com o envelhecimento, ocorre acumulação de células senescentes que, assim, parecem influenciar negativamente as capacidades cognitivas.²⁴ Um mecanismo através do qual isso acontece é a inflamação relacionada com a senescência. O processo inflamatório contribui para a diminuição das sinapses, com consequente agravamento dos deficits cognitivos comuns nos idosos. Nas doenças neurodegenerativas, como a DA, a inflamação ultrapassa os parâmetros considerados normais do envelhecimento, agravando o declínio cognitivo. No SNC envelhecido:

- Acumulam-se lesões no DNA dos neurónios, que apresentam elevada expressão de moléculas pró-inflamatórias e atividade SA β -gal, características típicas da senescência;
- A microglia (células do sistema imunitário do cérebro) apresenta telómeros mais curtos, produz mais citocinas pró-inflamatórias e apresenta atividade SA β -gal;
- Os astrócitos (células importantes para manter a homeostasia e o suporte metabólico dos neurónios, manter a barreira hematoencefálica e participar nas sinapses, facilitando a transmissão entre os neurónios e a reciclagem dos neurotransmissores) adquirem características de senescência como: atividade SA β -gal e ativação p21 e p16INK4A, com consequente interrupção do ciclo e crescimento celular,
- Desconhece-se se ocorre senescência noutros tipos de células do SNC, nomeadamente nas células endoteliais, oligodendrócitos e células-tronco neuronais. A senescência destas células poderia explicar, respetivamente, a rutura da BHE, as alterações da mielinização e a redução da neurogénese, que ocorrem no envelhecimento.²⁵

Estas alterações podem ser explicadas, em parte, pela exposição às EROs e radiação ionizante acumulada ao longo da vida, que provocam lesões no DNA e consequentemente senescência, com produção de SASP no SNC.²⁵ Algumas destas alterações que ocorrem no envelhecimento também se verificam em pacientes com DA:

- Neurónios com emaranhados de proteína tau com expressão aumentada de p16INK4A;
- Microglia com telómeros mais curtos e que reage contra placas senis de A β ;
- Astrócitos com mais p16INK4A ativo e maior produção de fatores pró-inflamatórios.²⁵

Conclui-se, assim, que existem várias vias em comum entre o envelhecimento e as doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer.

Diabetes Mellitus tipo 2

Em 2015, havia 415 milhões de casos de diabetes no mundo e estima-se que serão 642 milhões nos próximos 20 anos.⁵

Em 2015 a prevalência da Diabetes na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e 79 anos foi de 13,3%. Dos casos de Diabetes identificados, 56% já tinham diagnóstico de Diabetes e 44% ainda não tinham sido diagnosticados. Verifica-se um aumento da prevalência com o avançar da idade, verificando-se que mais de 25% das pessoas entre os 60 e 79 anos de idade têm Diabetes. É mais prevalente no sexo masculino (15,9%), comparativamente ao sexo feminino (10,9%). Existe ainda uma relação entre o Índice de Massa Corporal (IMC) e a Diabetes: cerca de 90% da população com Diabetes tem excesso de peso (49,2%) ou obesidade (39,6%), de acordo com o estudo PREVADIAB (estudo nacional da prevalência da diabetes em Portugal, realizado em 2010). A prevalência da Diabetes em pessoas obesas (IMC \geq 30) é quatro vezes superior à das pessoas sem obesidade.⁶

A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é o tipo mais comum de Diabetes (>90%). A fisiopatologia da DM2 baseia-se na resistência periférica à insulina, com posterior défice de produção de insulina, por falência das células beta do pâncreas. A resistência periférica à insulina é caracterizada pela diminuição da sinalização da insulina nos seus recetores, levando à ineficaz translocação da proteína transportadora de glicose. Assim, vai haver menor captação de glicose pelos tecidos periféricos, aumento da gliconeogénese e cetogénese, com consequente agravamento das complicações metabólicas e cardiovasculares. As principais complicações envolvem a formação de produtos finais da glicação avançada, liberação de citocinas e fatores pró-inflamatórios; formação de espécies reativas de oxigénio; estado pró-coagulante; proliferação das células musculares lisas vasculares, síntese de matriz extracelular; e lesão vascular.

Com o aumento da esperança média de vida e envelhecimento da população, têm-se feito inúmeras pesquisas sobre o envelhecimento com o intuito de se identificarem genes e vias que contribuem para aumentar a longevidade. Um exemplo são as sirtuínas (SIRT), que são proteínas que parecem prolongar a vida através dos seus efeitos anti-envelhecimento. Os alvos proteicos das SIRT incluem fatores de transcrição e cofatores, histonas e outras proteínas da cromatina e elementos de reparação do DNA. Contribuem para a regulação do metabolismo energético, ciclo circadiano, *stress* oxidativo, lesões do DNA, inflamação e envelhecimento.²⁷ As SIRT também parecem ser protetoras contra a Diabetes Mellitus tipo 2, com o aumento da sensibilidade à insulina; e contra a Doença de Alzheimer, através da ativação do gene que codifica a α -secretase, diminuindo a síntese do peptídeo β -amilóide; e da desacetilação da proteína tau, com promoção da sua destruição e redução dos emaranhados desta proteína, restringindo o desenvolvimento e progressão da DA.²⁷

As SIRT atuam, assim, como um elo de ligação entre a resistência à insulina, DM2, DA, inflamação e o envelhecimento. Estes dados são corroborados com o facto de dietas pró-oxidantes, realizadas ao longo da vida, ao aumentarem os produtos finais da glicação avançada (AGEs), vão diminuir as SIRT e assim provocar:

- insulinoresistência, agravando a DM2;
- formação de $A\beta$ e hiperfosforilação da proteína tau, promovendo a DA;
- estado inflamatório;
- e diminuição da longevidade, com promoção do envelhecimento.²⁸

Relação entre Diabetes Mellitus tipo 2 e Doença de Alzheimer

No Sistema Nervoso Central (SNC), a insulina e os fatores de crescimento semelhantes à insulina tipo 1 (IGF-1) e 2 (IGF-2) têm os seus recetores nos neurónios e na microglia, distribuídos por todo o cérebro, em maior concentração no bulbo olfativo, hipocampo, hipotálamo e amígdala, ou seja, em regiões importantes para a regulação e manutenção das funções cognitivas.⁷ Os recetores de insulina (RIs) e dos IGF-1 e 2 (IGFR 1 e 2) são tirosina cinases com uma subunidade α e β . Quando a insulina se liga ao seu recetor, a subunidade α promove a autofosforilação dos resíduos de tirosina das subunidades β , levando ao recrutamento de proteínas, principalmente IRS-1 e IRS-2, e ativação de duas vias de transdução de sinal:

- PI3K/Akt, responsável pelos efeitos metabólicos, neuroproteção⁸ e síntese lipídica e proteica⁹;
- Ras/ERK, que modula o crescimento e sobrevivência celular e a expressão genética.

Os fatores de risco associados à DM2 têm sido relacionados com o desenvolvimento de Demência, sugerindo que indivíduos com DM2 têm risco aumentado de desenvolver DA.¹⁰ Características compartilhadas entre a DM2 e a DA incluem:

1. Doença Cardiovascular
2. Alterações neuropatológicas associadas à Doença de Alzheimer
 - 2.1. Placas senis de β -amiloide
 - 2.2. Emaranhados neurofibrilares (NFT) por hiperfosforilação da proteína tau
3. Alterações da estrutura tridimensional proteica e Polipeptídeo amiloide dos ilhéus pancreáticos (IAPP)
4. Enzima degradadora de insulina (EDI) e Deficit de Zinco
5. Produtos finais da Glicação Avançada (AGEs)
6. *Stress* oxidativo
7. Disfunção mitocondrial
8. Neuroinflamação
9. Apolipoproteína E
10. Metabolismo lipídico
11. Neurotransmissores
12. Disfunção da barreira hematoencefálica (BHE) e dos pericitos e Sistema Linfático Cerebral

1 - Doença Cardiovascular

Na DM2, a hiperglicemia crônica induz a formação de EROs e fatores pró-inflamatórios, que provocam disfunção endotelial, lesão vascular e desregulação neurovascular. Estas alterações vão conduzir à hipoperfusão, hipóxia, microenfartes e neurodegeneração, correlacionando a DM2 com a doença cardiovascular (DCV) e consequente lesão neuronal e DA.⁷

Uma das causas de lesão vascular é a doença aterosclerótica. A aterosclerose contribui para a DA, por ser a principal causa de hipoperfusão cerebral e por estar associada a alterações neuropáticas características da DA, nomeadamente placas senis de amiloide e emaranhados neurofibrilares de tau hiperfosforilada.

A dislipidemia, nomeadamente o excesso de LDL e os baixos níveis de HDL, como fator de risco para a aterosclerose, é também um fator de risco cardiovascular, que está associado ao risco de DA.⁹

A aterosclerose também está associada à DM2, verificando-se que a DM2 é duas vezes mais comum em indivíduos com estenose intracraniana superior a 30%, secundária à aterosclerose. Verifica-se ainda que os mesmos polimorfismos no gene JAZF1 aumentam o risco de aterosclerose e de DM2.

Lesões da vasculatura periférica, secundárias à DM2, conduzem à insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal, ambas associadas negativamente à função cognitiva.¹¹ Outros mediadores de disfunção vascular comuns à DM2 e DA são os produtos finais de glicação avançada (AGEs) que, bloqueando a produção de óxido nítrico (NO) endotelial, diminuem a vasodilatação, favorecendo a isquémia, enfartes e neurodegeneração.⁹ A presença de enfartes cerebrais aumenta o risco de demência até vinte vezes em indivíduos com DA,⁷ verificando-se enfartes cerebrais num terço dos casos de demência. Para além disso, verifica-se maior comprometimento cognitivo nos indivíduos que têm DM2 e enfartes cerebrais, em comparação com indivíduos com DM2 e sem enfartes cerebrais.¹¹

Com base nestes dados, verifica-se a associação entre a DM2, a DA e a DCV.

Assim, com a diminuição dos fatores de risco cardiovasculares e com a promoção de uma alimentação saudável e prática de atividade física, para além de se controlar a DM2 e a DCV, pode-se reduzir a incidência de demência, incluindo da DA.⁷

2 - Alterações neuropatológicas associadas à Doença de Alzheimer

2.1 - Placas senis de β -amiloide

Uma das principais causas da fisiopatologia da DA é a formação e acumulação da proteína β -amiloide ($A\beta$) no cérebro. A $A\beta$ deriva da proteína precursora amiloide (APP), que pode ser clivada através de duas vias:

- Não amiloidogénica, por ação das enzimas α e γ -secretase, originando a proteína $APP\alpha$, que está envolvida na neuroproteção;
- Amiloidogénica, por ação da β -secretase, formando-se a $APP\beta$ e o fragmento C-terminal. Posteriormente, por ação da γ -secretase, forma-se a $A\beta$.¹²

A $A\beta$ provem da porção membranar da APP. Pode-se encontrar sob a forma solúvel (mono e dimérica) ou insolúvel (agregada), no líquido intersticial e líquido cefalorraquidiano (LCR). A isoforma $A\beta_{40}$ é a mais abundante, mas também mais facilmente eliminada; a $A\beta_{42}$ é produzida em menor quantidade e como é hidrofóbica, tem maior tendência para se agregar e assim acumular.

A deposição de $A\beta$ provoca lesão oxidativa, neuroinflamação e neurodegeneração com disfunção neuronal e sináptica. Provoca ainda ativação da microglia e astrocitos que induzem a produção de APP e a via amiloidogénica, aumentando a produção de $A\beta$. Também induz a hiperfosforilação da tau, proteína envolvida na patogénese da DA.¹² A acumulação de $A\beta$ também provoca diminuição da sinalização da insulina no cérebro. Como a insulina regula a densidade sináptica, plasticidade dendrítica e promoção da sobrevivência neuronal, estes processos estão diminuídos quando ocorre acumulação de $A\beta$.

Na DM2, com insulinoresistência, através da diminuição da sinalização da insulina intracelular, e consequente diminuição da sinalização da AKT, a GSK3 não é fosforilada e, mantendo-se ativa, promove a formação de $A\beta$ e a fosforilação da Tau, ambas envolvidas na patogénese da DA, estabelecendo-se assim uma ligação entre a DM2 e a DA.^{4,9,12,13}

A diminuição da sinalização da insulina também conduz à menor atividade da PI3K que assim não promove a síntese da enzima degradadora da insulina (EDI) que é uma das enzimas que degrada a amiloide. Havendo uma diminuição desta enzima, a amiloide acumula-se, agravando a DA. Para além disso, pacientes com DA e DM2 têm predisposição genética para diminuição da EDI e, frequentemente, também apresentam hiperinsulinemia crónica causada pela resistência à insulina. Assim, a competição entre

A β e insulina pela enzima EDI culmina na diminuição da degradação e consequente acumulação de A β , que favorece a neurodegeneração.⁷ Por sua vez, a acumulação de A β conduz ao agravamento da insulinoresistência, através de:

- competição com a ligação da insulina ao seu recetor;
- remoção do recetor de insulina neuronal da superfície celular;
- ativação da microglia a produzir TNF- α no cérebro que vai promover a ativação da via JAK2 e a fosforilação da AkT, agravando a resistência à insulina e ao IGF-1.⁹

Apesar da hiperinsulinemia aguda aumentar a sinalização de insulina no cérebro e aumentar a deposição de A β , quando se torna crónica ocorre downregulation do transportador da insulina para o cérebro, ocorrendo diminuição da razão insulina(LCR)/insulina(sangue), o que também é explicado pela saturação do transportador da insulina através da Barreira Hematoencefálica (BHE).⁴ Baixos níveis de insulina no SNC levam à neurodegeneração, deficits cognitivos e diminuição dos níveis IDE, com consequente diminuição da depuração de A β , característicos da DA.^{4,9}

Na DM2, para além de alterações no metabolismo da glicose, também se verificam alterações lipídicas, nomeadamente elevados níveis de LDL e baixos de HDL, que estão associados a maior produção e deposição de amiloide. Estes resultados sugerem uma associação entre a DM2, dislipidemia, acumulação de amiloide cerebral e DA.⁹ Na DM2, a hiperglicemia induz a ativação de células do sistema imunitário e produção de citocinas pró-inflamatórias que estimulam as vias amiloidogénicas da APP, aumentando a formação e deposição de β -amiloide.¹²

A A β também está implicada na disfunção mitocondrial e aumento do *stress* oxidativo, ambos observados na DA. Para além disso, está demonstrado que prejudica a homeostase do cálcio mitocondrial, o que pode levar à rutura dos poros de permeabilidade mitocondriais e, eventualmente, morte celular. A acumulação de A β e disfunção mitocondrial podem contribuir para a ativação da PLA2 (fosfolipase A2, enzima envolvida no processo inflamatório) que leva a anomalias da substância branca, características da DA.¹²

Assim, a DM2 e a DA estão correlacionadas através da amiloide:

- A DM2 induz a acumulação de amiloide, promovendo o desenvolvimento e agravamento da DA;
- A acumulação de amiloide, característica da DA, que começa cerca de 15 anos antes do declínio cognitivo, leva à insulinoresistência no cérebro e agravamento da hiperinsulinemia, agravando a DM2.

2.2 - Emaranhados neurofibrilares (NFT) por hiperfosforilação da proteína tau

Em condições fisiológicas, a proteína tau desempenha um papel fundamental na formação e estabilidade dos microtúbulos e componentes do citoesqueleto celular dos neurónios, dando o suporte anatómico a estas células, necessário para a manutenção das sinapses. Para além disso, desempenha um papel essencial no equilíbrio de transporte axonal, dependente dos microtúbulos, organelos e biomoléculas.¹⁶ Nos indivíduos saudáveis, a proteína tau encontra-se pouco fosforilada, porque o baixo nível de fosforilação destas proteínas confere maior estabilidade aos microtúbulos neuronais, facilitando o transporte de substâncias e a sinalização química entre as células nervosas.⁷ Sob condições patológicas, ocorre hiperfosforilação da tau, diminuindo a sua afinidade para os microtúbulos e promovendo a sua acumulação patológica sob a forma de emaranhados neurofibrilares. Estes levam à rutura dos microtúbulos, perda da normal morfologia celular, alteração do transporte axonal e da fisiologia pós-sináptica, com consequente disfunção sináptica, neurodegeneração progressiva e déficits cognitivos.¹⁶

A hiperfosforilação da tau é induzida pela β -amiloide, bem como pela dieta hiperlipídica e resistência à insulina, características da DM2. Na insulinoresistência, devido à diminuição da sinalização da insulina, verifica-se diminuição da p-AKT que assim não fosforila a GSK3. A GSK3 ao não ser fosforilada, mantém-se ativa e promove a fosforilação da tau e, em última instância, a sua agregação, potenciando a DA.^{4,13} A fosforilação da tau também está aumentada nos casos em que há menos PP2A, que parece estar diminuída nos cérebros com DA.¹³ Assim, nos casos de insulinoresistência na DM2, o aumento da GSK3 β e a diminuição da atividade da PP2A, aumentam a hiperfosforilação da tau, agravando a DA, reforçando a relação entre a DM2 e DA.^{8, 13, 16}

A DM2 também aumenta a hiperfosforilação da tau, por comprometimento da sua degradação, ao inibir a proteína p62, que é a proteína que conduz à poliubiquitinação da tau, e consequente degradação no proteassoma e autofagossoma. Assim, déficits da p62 inibem a degradação das proteínas tau fosforiladas.¹⁶

A diabetes também induz a fosforilação da tau e formação dos emaranhados neurofibrilares característicos da DA, através do aumento dos AGE's^{9,16}; *stress* oxidativo, disfunção mitocondrial e aumento dos níveis de Ca²⁺ intracelular⁸; e citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β , IL-6, entre outras.¹⁴

3 - Alteração da estrutura tridimensional proteica e Polipeptídeo amiloide dos ilhéus pancreáticos (IAPP)

Alterações da estrutura tridimensional proteica levam à formação e acumulação de agregados proteicos.

Em cada doença, o principal componente proteico dos agregados é diferente. Tanto na DM2, como na DA, ocorrem alterações da estrutura tridimensional proteica, com acumulação de diferentes agregados proteicos: de A β e tau no cérebro, na DA; de polipeptídeo amiloide dos ilhéus pancreáticos (IAPP) ou amilina, nos ilhéus pancreáticos, na DM2.

A amilina, ou polipeptídeo amiloide dos ilhéus pancreáticos (IAPP), é uma hormona co-secretada com a insulina, pelas células β pancreáticas no período pós-prandial. Contribuiu para a regulação da glicémia, induz saciedade, retarda o esvaziamento gástrico e inibe a secreção de glucagon. Para além dos efeitos periféricos, atravessa a BHE e age centralmente. Como é secretada com a insulina, os seus níveis sanguíneos tornam-se elevados em pessoas com insulinoresistência e DM2. Nos estados de insulinoresistência, a amilina acumula-se no pâncreas e agrava a resistência à insulina e o esgotamento das células β pancreáticas, potenciando a DM2. Também se acumula na vasculatura e parênquima cerebral, onde a co-localização com A β sugere que a amilina contribui para a acumulação de A β , potenciando a DA. É um exemplo do modelo de nucleação de sementes cruzada, em que uma proteína semeia outra proteína, induzindo alterações da estrutura tridimensional proteica. É o que também acontece na DA, em que ocorre acumulação simultânea de agregados A β e de proteína tau. O mesmo sucede quando há sobreposição de anormalidades patológicas, conduzindo ao aparecimento de patologias caracterizadas pela presença de múltiplos agregados proteicos, no mesmo tecido, como acontece quando o IAPP desdoblado se agrega e deposita no cérebro de pacientes com DM2 e DA; e/ou quando A β e tau hiperfosforilada se depositam no pâncreas de doentes com DM2 e DA.^{9,11}

A amilina também está associada a lesões microvasculares deletérias como microenfartes, microhemorragias e lesões da substância branca, com consequente deficit cognitivo, devido à sua deposição nas arteríolas e capilares de pacientes com DM2 e DA.¹¹

4 - Enzima Degradadora de Insulina (EDI) e Deficit de Zinco

Na DA ocorre acumulação da proteína beta-amiloide ($A\beta$). Para evitar a progressão da DA, é essencial haver degradação desta proteína. Existem várias enzimas que a degradam, nomeadamente a Neprilisina (NEP), a Enzima conversora de endotelrina 1 (ECE-1) e a Enzima de degradação da insulina (EDI).¹³ A $A\beta$ é eliminada principalmente pela EDI. Contudo, a afinidade esta enzima para a insulina é superior comparativamente à afinidade para a proteína beta-amiloide, o que faz com que, na presença de insulina, a EDI degrade preferencialmente a insulina. É o que ocorre na hiperinsulinemia presente na DM2¹⁵. Assim, a insulina atua como inibidor competitivo da EDI, fazendo com que a $A\beta$ se acumule. Para além disso, com o envelhecimento, há diminuição da síntese de EDI, bem como da sua atividade enzimática, favorecendo a acumulação de $A\beta$ e conseqüente agravamento da DA.⁸ Uma forma de aumentar a expressão de EDI e assim diminuir a acumulação de $A\beta$, é aumentar os ativadores da via de sinalização PPAR γ /AMPK, uma vez que PPAR γ induz a expressão de EDI.¹⁸

Apesar dos níveis plasmáticos de insulina diminuírem com EDI extracelular, é o nível de EDI intracelular, não extracelular, que é importante para o tratamento da resistência à insulina em diabéticos. A EDI intracelular degrada a insulina inativa internalizada, prevenindo a acumulação de fragmentos de insulina incompletamente degradados no citosol, que iriam interferir com a sinalização da insulina para a captação celular da glicose.¹⁸ Como a EDI intracelular melhora a sensibilidade à insulina, a sua estimulação é benéfica para o tratamento da DM2, e da DA, porque a sinalização da insulina é essencial para o bom funcionamento neuronal e porque a EDI diminui as placas de amiloide.

A EDI é uma protease de zinco por isso a homeostase do zinco é fundamental para a sua síntese e atividade. Assim, a adequada ingestão de zinco pode ser útil no tratamento da DM2 e da DA porque estimula a síntese de EDI, que aumenta a degradação da beta-amiloide (aumentada na DA) e dos fragmentos de insulina intracelulares inativos (acumulados na DM2).

5 - Produtos finais da glicação avançada (AGEs)

Um mediador da inflamação e disfunção vascular comum à DM2 e à DA são os produtos finais de glicação avançada (AGEs), que são proteínas e lípidos glicosilados, formados por glicosilação não enzimática, após exposição à glicose. São expressos em células neuronais, astrócitos, microglia e células endoteliais do cérebro, e os seus níveis estão aumentados na DM2 e DA.⁹

Na DM2, a formação de AGEs é acelerada e aumentada devido à hiperglicemia, verificando-se níveis de AGEs mais elevados em indivíduos com insulinoresistência e/ou diminuição da produção de insulina.⁹ A acumulação destes produtos e a sua interação com os respetivos recetores, leva à formação de espécies reativas de oxigénio (EROs), inflamação e lesão celular.⁸

Os AGEs também se encontram aumentados em indivíduos com DA. Foram encontrados AGEs em placas senis de amiloide e em emaranhados neurofibrilares de tau hiperfosforilada, nos neurónios e na glia, que são característicos da DA. A formação destes agregados proteicos, deve-se aos AGEs:

- aumentarem a glicação de A β , que é uma das principais causas da DA;
- estimularem o TNF- α que, por sua vez, acelera a expressão da β -secretase (BACE), convertendo a APP em A β nos astrócitos;
- estimularem a hiperfosforilação da tau, que é atenuada se o recetor dos AGEs (RAGE) for inibido.
- agravarem a DM2, que regula positivamente os recetores de AGEs, promovendo a agregação de A β , hiperfosforilação da tau, *stress* oxidativo, inflamação e lesão vascular, que agravam tanto a DM2 como a DA.^{9, 8}

Assim, usando inibidores de AGE, a estrutura A β é alterada, diminuindo a sua deposição na DA e melhorando o comportamento cognitivo e a memória.⁹

6 - Stress oxidativo

O *stress* oxidativo é um processo prejudicial que decorre do desequilíbrio entre a produção e a acumulação de radicais livres potencialmente prejudiciais, nomeadamente espécies reativas de oxigênio (EROs); e a capacidade antioxidante das células. Ocorre devido ao excesso de fatores oxidantes, ou deficiência de antioxidantes, resultando na acumulação de elevados níveis de EROs, que ao afetarem várias biomoléculas, incluindo proteínas, lípidos e ácidos, comprometem a integridade e função das células, culminando na morte celular.

Foram detetados níveis elevados de EROs em pacientes com DM2, bem como com DA, sugerindo que o *stress* oxidativo pode ser um elo de ligação entre as doenças.

Na DM2, a insulinoresistência provoca *stress* oxidativo, que por sua vez gera inflamação no cérebro. A neuroinflamação, através de citocinas e interleucinas, vai:

- Promover o *stress* oxidativo;
- Contribuir para a síntese e acumulação de placas A β , características da DA;
- Promover a hiperfosforilação da tau, seguida de formação de emaranhados neurofibrilares, também comuns à DA.
- Promover a disfunção e destruição das células β pancreáticas, diminuindo a síntese de insulina, agravando a DM2;
- Inibir a sinalização da insulina, pela ativação do recetor TNF- α , que, quando ativado, ativa a via JNK, que, bloqueando a sinalização da insulina pela fosforilação da serina do IRS-1, contribui para o deficit de sinalização da insulina no SNC e SNP, agravando a insulinoresistência, presente na DM2.

Assim, quando há insulinoresistência, na DM2, tanto o *stress* oxidativo como a consequente neuroinflamação, agravam a DM2 e promovem ou agravam a DA.^{14,15}

O *stress* oxidativo também está aumentado na presença da fosfolipase A2 (PLA2) ativada, que é uma enzima que contribui para o agravamento da DA, por promover o processo inflamatório, a insulinoresistência, a β -oxidação lipídica a nível cerebral e a diminuição da EDI.

Outra causa de *stress* oxidativo e neuroinflamação que ocorre tanto na DM2, como na DA, é o aumento da 5-lipoxigenase (5-LOX) que tem um papel importante na inflamação, ao catalisar a conversão de ácido araquidónico em diferentes leucotrienos, que são potentes mediadores inflamatórios. Assim, para diminuir a neuroinflamação poderão ser utilizados inibidores da LOX.¹⁹

7 - Disfunção mitocondrial

Nos diabéticos são observadas várias disfunções mitocondriais, incluindo alterações morfológicas, aumento dos níveis de cálcio intracelular e diminuição da bioenergia e capacidade antioxidante.¹⁶

Na DA, a acumulação de A β nas mitocôndrias induz disfunção mitocondrial, apoptose, abertura dos poros de transição mitocondriais (mPTPs) e aumento da produção de EROs. Para além disso, as EROs derivadas das mitocôndrias vão ter efeito positivo sobre a produção de A β , formando-se um ciclo vicioso que agrava a DA. Para além disso, a A β prejudica a capacidade das mitocôndrias manterem a homeostasia do cálcio intracelular, que é essencial para impedir alterações da permeabilidade mitocondrial e morte celular.¹⁶

A insulina também contribui para a manutenção da homeostasia do cálcio intracelular, impedindo níveis altos de cálcio intracelular, que podem interromper o metabolismo fisiológico da glicose no cérebro e potenciar a DA.⁹

Quando ocorre disfunção mitocondrial, há ativação da PLA2, que promove a degradação da mielina, provocando alterações na substância branca visíveis na neuroimagem, que ocorrem no início da DA pré-clínica. A PLA2 também tem sido associado à acumulação de A β , que está aumentada nos cérebros com DA.

A acumulação de A β na DA e a disfunção mitocondrial contribuem para a ativação da PLA2, que leva a alterações característica da DA.⁹

Assim, a redução da ativação da PLA2 diminui a neurotoxicidade e os deficits de aprendizagem e de memória.

Verifica-se um ciclo vicioso entre os vários elos de ligação da DM2 e DA: *stress* oxidativo, neuroinflamação, comprometimento mitocondrial e elevados níveis de A β .^{8,16}

8 - Neuroinflamação

A inflamação é um processo fisiológico fundamental, que ocorre em resposta à infecção ou lesão tecidual. Contudo, é benéfica apenas a curto prazo. Quando se torna crônica passa a ser prejudicial, devido à infiltração e ativação de células do sistema imunitário, que contribuem para a patogênese da DM2 e DA, estabelecendo uma relação entre estas duas doenças.⁹

Em indivíduos com DM2, hiperinsulinemia, hiperglicemia e insulinoresistência, estabelecem-se alterações no metabolismo da glicose, que induzem *stress* oxidativo e subsequentemente resposta inflamatória. A inflamação no cérebro, por intermédio de citocinas e interleucinas, promove a formação de placas senis de A β nos neurónios, bem como a hiperfosforilação da tau e formação de emaranhados neurofibrilares.⁹ Para além disso, a neuroinflamação:

- Agrava o *stress* oxidativo que, provocando disfunção mitocondrial, agrava a inflamação;⁸
- Aumenta AGEs, que provocando inflamação vascular e estimulando o TNF- α , promove a conversão de APP em A β , aumentando as placas senis de A β ;⁸
- Ativa a micróglia e astrócitos que produzem mediadores inflamatórios e estimulam a via amiloidogénica, induzindo a produção dos peptídeos A β ;
- Promove a disfunção das células β pancreáticas e inibe a sinalização do recetor da insulina, por ativação do recetor TNF- α (TNF α R), que quando ativado, ativa a via JNK, que bloqueia a sinalização da insulina pela fosforilação da serina do IRS-1, contribuindo para a insulinoresistência periférica crónica, que conduz à regulação negativa do transporte de insulina para o cérebro, induzindo deficiência de insulina no sistema nervoso.¹⁴

Assim, na DM2, a neuroinflamação agrava a DM2 e provoca ou agrava a DA, verificando-se acumulação de mediadores inflamatórios na DA, nomeadamente:⁹

- IL-6, em placas senis de amiloide, bem como imunorreatividade exuberante para IL-6;
- PCR, associada a maior risco de desenvolver DA;
- TNF- α , associado à deposição de amiloide e insulinoresistência;
- A β , indutor da ativação da micróglia e astrócitos, que produzem IL-1 β , IL-6 e TNF- α , e aumentam a deposição de A β .

Contudo, também existem anti-inflamatórios que tentam compensar a neuroinflamação:⁹

- TGF- β , proteína presente em muitos tipos de células, que funciona na proliferação, diferenciação e apoptose celular, e que é superexpressa em diabéticos devido à hiperglicemia. Como anti-inflamatório exerce efeitos inibitórios proeminentes em doenças inflamatórias crônicas. No cérebro, é secretado pelas células neuronais onde proporciona proteção contra a neuroinflamação e lesão do SNC, para além de regular o crescimento e sobrevivência neuronais;
- Humanina (HN), peptídeo derivado da mitocôndria, com efeito neuroprotetor contra o *stress* oxidativo e inflamação, com diminuição da infiltração de células inflamatórias no cérebro e menor produção de citocinas pró-inflamatórias;
- Anakinra, que bloqueia a IL-1 β e que está aumentada na neuroinflamação e neurodegeneração que ocorre na DA; e na inflamação que ocorre na DM2, concomitantemente à disfunção das células β pancreáticas;
- Pterostilbene, com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, atua como modulador da cognição, associada à DA e *stress* oxidativo;
- PPAR γ , diminui a insulinoresistência que ocorre na DM2 e diminui a hiperfosforilação da tau e a formação de neurofilamentos associados à DA.

Assim, é fácil compreender a baixa incidência de DA em pacientes que consumiram antiinflamatórios não-esteróides ou antidiabéticos.⁸

Outros mecanismos que justificam a inflamação na DM2 e DA:

- Obesidade, presente na maioria dos indivíduos com DM2, verificando-se superexpressão e elevados níveis de TNF- α no tecido adiposo, que é um mediador inflamatório associado à insulinarresistência e deposição de amiloide;¹⁶
- Genes do SIRT, que através dos macrófagos, têm um papel crucial na neuroinflamação.⁸

9 - Apolipoproteína E (APOE)

Embora tenham sido identificados vários fatores de risco genéticos para a DA de início tardio, o mais significativo foi a isoforma APOE4 do gene da apolipoproteína E (APOE).⁹ A APOE é uma das principais proteínas existentes no plasma humano e o principal constituinte das lipoproteínas de alta densidade (HDL), sendo o fígado responsável pela produção de cerca de 75% da ApoE plasmática. O cérebro é o segundo local de maior produção desta glicoproteína, sendo sintetizada pelos astrócitos, micróglia e oligodendrócitos. É a principal apolipoproteína presente no cérebro e suporta o transporte de colesterol e lípidos, destes compartimentos gliais, até aos locais de regeneração da membrana neuronal e remielinação. Atua, ainda, na regulação imunológica, modulação do crescimento e diferenciação celular e homeostasia do peptídeo beta-amilóide (A β), parecendo protetora da neurodegeneração.⁹ Das isoformas da APOE, a APOE ϵ 3 é frequentemente a mais elevada nos pacientes com DA (em 59,4% dos casos) e a mais protetora contra a DA, uma vez que se liga à proteína Tau, reduzindo a sua fosforilação e consequentemente a formação de emaranhados neurofibrilares.⁷ Para além disso, também reduz os níveis de A β solúveis e melhora a cognição.⁸ A APOE ϵ 4 está presente em 40% dos indivíduos com DA. É a isoforma que mais contribui para a DA, promovendo a produção e acumulação de A β e impedindo a sua clearance, através da diminuição da EDI. Para além disso, também promove a degeneração dos pericitos, que são células essenciais para a integridade da BHE.¹⁸

A APOE também contribui para a fisiopatologia da DM2, ao induzir hipercolesterolemia e por se ligar à amilina, provocando maior acumulação desta nas células β pancreáticas, com consequente agravamento da DM2.⁹

Assim, podemos concluir que a APOE é um elo de ligação entre a DA e a DM2.

10 - Metabolismo lipídico

De acordo com a Associação de Alzheimer, o risco de DA aumenta se um membro da família tiver a doença. Para além da genética, este risco também se deve à semelhança dos estilos de vida dos membros da família, nomeadamente em relação ao sedentarismo; tabagismo; *stress* pessoal e profissional; e consumo de energia, como ter uma alimentação rica em gorduras. Dados epidemiológicos sugerem que o consumo de ácidos gordos aumenta o risco de desenvolver DA, verificando que cérebros de indivíduos com DA têm níveis de ácidos gordos mais elevados do que cérebros saudáveis.¹⁶ Assim, um dos fatores de risco mais significativo para a DA é o estilo de vida pouco saudável. Se for corrigido, podemos retardar e possivelmente tratar a DA.¹⁸

Na DM2, secundariamente à insulinoresistência, também se verificam níveis elevados de ácidos gordos livres (AGL). Estes vão contribuir para o aumento dos valores de colesterol que, para além de ser fator de risco cardiovascular, também está envolvido no aumento da deposição de amiloide cerebral, que está na génese da DA.⁹

Quando as reservas de glicose e glicogénio estão esgotadas ou diminuídas, o substrato alternativo do cérebro são os corpos cetónicos. Esta alteração bioenergética resulta da regulação positiva dos genes envolvidos no metabolismo dos corpos cetónicos (e aminoácidos em fases mais avançadas). Se há reduzida oferta desta fonte de energia pela ingestão exógena, terá de vir de uma fonte endógena. As reservas de tecido adiposo são geralmente suficientes, ocorrendo beta-oxidação dos ácidos gordos, com produção de corpos cetónicos, no fígado. Posteriormente são transportados para o cérebro, onde são utilizados como fonte de energia, para a produção de ATP. Quando as reservas de tecido adiposo deixam de ser suficientes, o cérebro recorre à ativação da fosfolipase A2 (PLA2) para clivar a mielina dos axónios, libertando ácidos gordos para serem convertidos em corpos cetónicos. Estes são mais eficientes do que a glicose, em relação à quantidade de oxigénio que utilizam para o metabolismo celular, consumindo menos oxigénio. Para além de conservarem mais oxigénio, que é um recurso vital, especialmente em estados de hipoxia, também produzem menos EROs, que, para além de provocarem lesões celulares, também ativam a PLA2, que vai degradar ainda mais mielina e perpetuar o *stress* oxidativo. Para além disso, a PLA2 também contribui para níveis reduzidos de EDI, promovendo a acumulação de beta-amiloide e consequentemente o desenvolvimento e/ou progressão da DA.^{9,18}

11 - Neurotransmissores

A insulina modula a expressão de receptores excitatórios e inibitórios na membrana celular, regula a expressão de neurotransmissores (como a acetilcolina e norepinefrina) e desencadeia cascatas de transdução de sinal que culminam no aumento do metabolismo de glicose cerebral cortical em regiões do cérebro importantes para a aprendizagem e memória. Estabelece-se assim uma possível relação entre a DM2, onde há alteração da sinalização da insulina, e a DA, onde se verifica neurodegeneração com deficits cognitivos.⁸ Na DA, a acumulação de amiloide, provoca disfunção neuronal e sináptica, sobretudo colinérgica, mas também gabaérgica¹⁶ e glutamatérgica.¹³

A acetilcolina (ACh) é um neurotransmissor associado à transmissão neuronal e plasticidade sináptica, que está envolvido na cognição, nomeadamente na memória. Na DA verificam-se baixos níveis deste neurotransmissor, bem como de neurónios colinérgicos. A degeneração colinérgica ocorre na DA por vários mecanismos¹⁴:

1. Perda neuronal devido à deposição de A β , que bloqueia a captação e libertação de ACh nas sinapses;
2. Alta atividade da acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE);
3. Síntese de ACh diminuída por redução da atividade da acetilcolinatransferase (ChAT).
4. Redução dos receptores muscarínicos e nicotínicos de ACh e dos marcadores pré-sinápticos de neurónios colinérgicos.

a) Uma estratégia para combater o déficite do sistema colinérgico é diminuir a acumulação de A β 40 e A β 42. Isso pode ser obtido através de:

- Aumento da expressão EDI, com o ativador do PPAR γ , ou do AMPK;¹⁷
- Inibidores de AGE, que interferindo com a etapa inicial da via de transdução de sinal, alteram a estrutura A β e inibem a sua deposição na DA.⁹

b) A butirilcolinesterase e a acetilcolinesterase são encontradas em níveis elevados na DA e DM2, podendo contribuir para a patogénese destas doenças, ao diminuir os níveis de acetilcolina (ACh) e butirilcolina; e influenciar o metabolismo e resistência à insulina, respetivamente. Uma forma de melhorar o déficite colinérgico seria restaurar os níveis de acetilcolina através da inibição das duas principais colinesterases (BuChE e AChE). Com esta inibição, haveria menos degradação de acetilcolina sináptica, prolongando a capacidade desta estimular os receptores pós-sinápticos, e posteriormente amplificando a insulina no cérebro.^{18,19}

- c) A acetilcolina é sintetizada pela enzima acetilcolintransferase (ChAT), cuja expressão é estimulada pela insulina e fatores de crescimento semelhantes à insulina 1 e 2 (IGF-1 e 2). Quando a co-localização de ChAT, insulina e IGFR-1 ou 2 é reduzida, a produção de acetilcolina está diminuída, levando à progressão da DA.⁹ Assim, a resistência à insulina e a deficiência de IGF1 ou 2, que ocorrem na DM2, podem comprometer a plasticidade sináptica/neuronal, estabelecendo assim uma ligação celular e molecular com a DA.¹⁶
- d) O recetor de acetilcolina nicotínico Alpha7 é um fator importante do sistema nervoso colinérgico no cérebro para a DA. Antagonistas deste recetor podem ser úteis no tratamento da DA.¹⁸

O glutamato é um neurotransmissor envolvido na aprendizagem e memória, que em excesso torna-se neurotóxico. A insulina diminui a acumulação deste neurotransmissor. Assim, na DM2, bem como com o *stress* oxidativo, ocorre acumulação anormal deste neurotransmissor, afetando as funções neurocognitivas, com conseqüente agravamento da DA. Assim, antagonistas do recetor do glutamato (NMDA), como o memantina, podem ser úteis no tratamento da DA^{9, 18}

12 - Barreira Hematoencefálica (BHE), Pericitos e Sistema Linfático Cerebral

Na Doença de Alzheimer (DA), as inclusões de IAPP e amiloide nos pericitos, no hipocampo e no córtex para-hipocámpico, promovem a disfunção da Barreira Hematoencefálica (BHE).¹¹

Na Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), com distúrbios metabólicos e inflamatórios, ocorre hiperglicemia e aumento das citocinas inflamatórias, que vão lesar e diminuir em 60-80% o número de pericitos, provocando disfunção da BHE. A DM2 também causa hiperamilinemia. A amilina atravessa facilmente a BHE, deposita-se no parênquima e microvasculatura cerebrais e promove a co-localização de placas senis de amiloide. A amilina também se deposita nos pericitos da BHE provocando a disfunção destes. Assim, a hiperamilinemia que ocorre na DM2, ao afetar negativamente a BHE, altera o efluxo de proteínas tóxicas, incluindo das proteínas envolvidas na DA, estabelecendo uma possível relação entre a DM2 e a DA.¹¹

Outro elo de ligação entre estas duas patologias é o sistema linfático do SNC, que ajuda a eliminar as proteínas tóxicas do cérebro. Na DM2, a densidade de vasos linfáticos está aumentada. Contudo, também ocorrem alterações na expressão genética relacionadas com a inflamação e remodelação dos vasos, que fazem com que a depuração linfática do líquido cefalorraquidiano (LCR) no hipocampo seja três vezes mais lenta do que em indivíduos sem DM2. Assim, apesar da elevada densidade de linfáticos no SNC nos doentes com DM2, a depuração das proteínas tóxicas no SNC está diminuída. Assim, estas proteínas acumulam-se no cérebro e conseqüentemente agravam a DA.¹¹

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Associação Portuguesa de Familiares e Amigos dos doentes de Alzheimer, Lisboa, Portugal; <http://alzheimerportugal.org/pt/prevalencia>; acesso a 15 de abril de 2018;
- 2- Alzheimer Europe, The prevalence of dementia in Europe, 2013; www.alzheimer-europe.org/Policy-in-Practice2/Country-comparisons/2013-The-prevalence-of-dementia-in-Europe; acesso a 15/04/18;
- 3- World Health Organization; The ICD-10 - Classification of Mental and Behavioural Disorders; Clinical descriptions and diagnostic guidelines;
- 4- Stanley, M.; Macauley, S. L.; Holtzman, D. M.; Changes in insulin and insulin signaling in Alzheimer's disease: cause or consequence?; *J. Exp. Med.* 2016; www.jem.org/cgi/doi/10.1084/jem.20160493;
- 5- Gomes KB, et al.; Alzheimer's disease and diabetes mellitus type 2: What is the relationship?; *Rev Bras Neurol.* 53(4):17-26, 2017;
- 6- Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2015 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes; Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 12/2016;
- 7- Claro, A. P. S.; Ação da insulina no desenvolvimento da doença de Alzheimer e perspetivas de tratamento; Monografia no âmbito do MI em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra; 2016;
- 8- Kandimalla, R.; Thirumala, V.; Reddy, P. H.; Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal; *Biochimica et Biophysica Acta*; 2016;
- 9- Neth BJ and Craft S (2017) Insulin Resistance and Alzheimer's Disease: Bioenergetic Linkages. *Front. Aging Neurosci.*, 31 October 2017; <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00345>;
- 10- Guimarães L, Lazzaratti C. Doença de alzheimer e diabetes mellitus tipo 2: relações metabólicas e neurodegenerativas; *R. Perspect. Ci. e Saúde*; 2017; 2(1): 113-123;
- 11- Pruzin; J. J.; Nelson, P. T.; Abner, E. L.; Arvanitakis, Z.; Relationship of type 2 diabetes to human brain pathology; *Neuropathology and Applied Neurobiology*; 2018; doi: 10.1111/nan.124762108;
- 12- Fahmida Alam, F.; Islam, A.; Sasongko, T. H.; Gan, S. H.; Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Bridging the Pathophysiology and Management; *Current Pharmaceutical Design*, 2016, Vol. 22, No. 28 4431;
- 13- Kimura, N.; Diabetes Mellitus Induces Alzheimer's Disease Pathology: Histopathological Evidence from Animal Models; Section of Cell Biology and Pathology, Department of Alzheimer's Disease Research, Center for Development of Advanced Medicine for Dementia, National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG), Gengo 35, Moriika, Obu, Aichi 474-8511; *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 503; doi:10.3390/ijms17040503;
- 14- Nazareth, M.; Type 2 diabetes mellitus in the pathophysiology of Alzheimer's disease; *Dement Neuropsychol* 2017 June;11(2):105-113; doi: 10.1590/1980-57642016dn11-020002;
- 15- Mittal, K.; Mani, R. J.; Katare, D. P.; Type 3 Diabetes: Cross Talk between Differentially Regulated Proteins of Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease; *Scientific Reports*; 2016; 6:25589; DOI: 10.1038/srep25589;

- 16- Baglietto-Vargas, D.; et al; Diabetes and Alzheimer's Disease Crosstalk; Neuroscience and Biobehavioral Reviews; <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.005>;
- 17- Huajie Li, H.; Wu, J.; Zhu, L.; Sha, L.; Yang, S.; Wei, J.; Ji, L.; Tang, X.; Mao, K.; Cao, L.; Wei, N.; Xie, W.; Yang, Z.; 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; Bioscience Reports (2018); <https://doi.org/10.1042/BSR20170862>;
- 18- Song, M. K.; et al; Metabolic relationship between diabetes and Alzheimer's Disease affected by Cyclo(His-Pro) plus zinc treatment; BBA Clinical 7 (2017) 41–54;
- 19- González, M.; et al; Evaluation of the neuroprotective and antidiabetic potential of phenol-rich extracts from virgin olive oils by in vitro assays; Food Research International 106; 558-567; 2018;
- 20- Baranes, D. A.; et al; Combination therapy of type 2 diabetes medications as a treatment target for alzheimer disease; Poster Presentations: Monday, July 17, 2017;
- 21- Chapman, C. D.; Schioth, H. B.; Grillo, C. A.; Benedict, C.; Intranasal insulin in Alzheimer's disease: Food for thought; The Authors. Published by Elsevier Ltd.; 2017;
- 22- Tai, J.; et. al; Neuroprotective effects of a triple GLP-1/GIP/glucagon receptor agonist in the APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease; Elsevier B.V; 2017;
- 23- Gonzalez, I. M.; Edwards III, G.; Salvadores, N.; Shahnawaz, M.; Diaz-Espinoza, R. D.; Soto, C.; Molecular interaction between type 2 diabetes and Alzheimer's disease through cross-seeding of protein misfolding; Mol Psychiatry. 2017 September; 22(9): 1327–1334; doi:10.1038/mp.2016.230;
- 24- Judith Campisi, J.; Aging, Cellular Senescence, and Cancer; Annu. Rev. Physiol. 2013. 75:685-705;
- 25- Darren, J.; Ronald, C.; Cellular senescence in brain aging and neurodegenerative diseases: evidence and perspectives; The Journal of Clinical Investigation; J Clin Invest. 2018;128(4):1208-1216; <https://doi.org/10.1172/JCI95145>;
- 26- Querfurth, H. W.; M.D.; Ph.D.; LaFerla, F.M.; Ph.D.; Alzheimer's Disease; The New England Journal of Medicine; N Engl J Med. 2010; 362:329-44;
- 27- Guarente, L.; Ph.D.; Sirtuins, Aging and Medicine; The New England Journal of Medicine; N Engl J Med. 2011; 364:2235-44;
- 28- Lovestone, S.; Smith, U.; Advanced glycation end products, dementia and diabetes; Proceedings of the National Academy of Sciences; PNAS. 1 April 2014. 111 (13) 4743-4744; <https://doi.org/10.1073/pnas.1402277111>

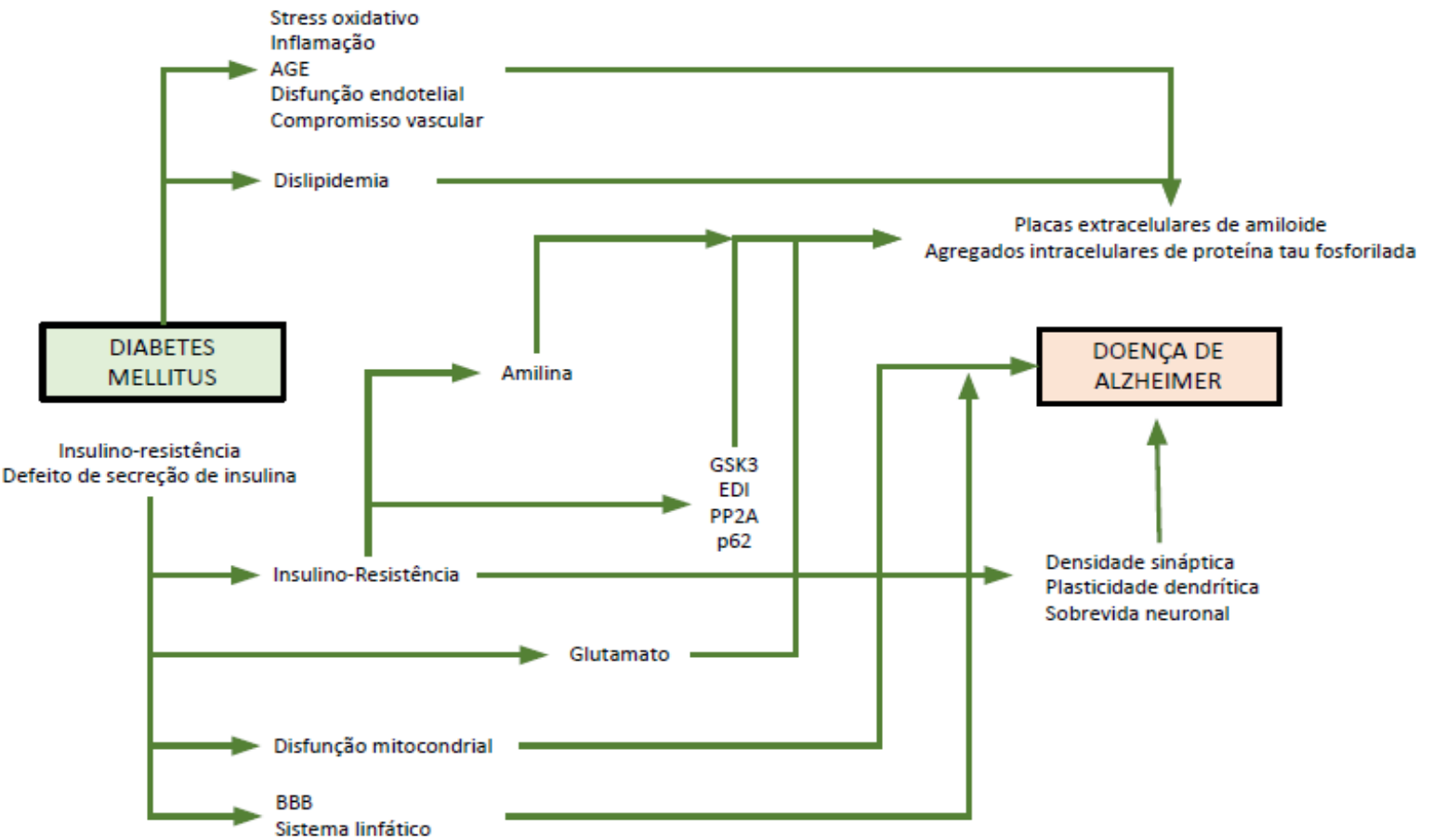
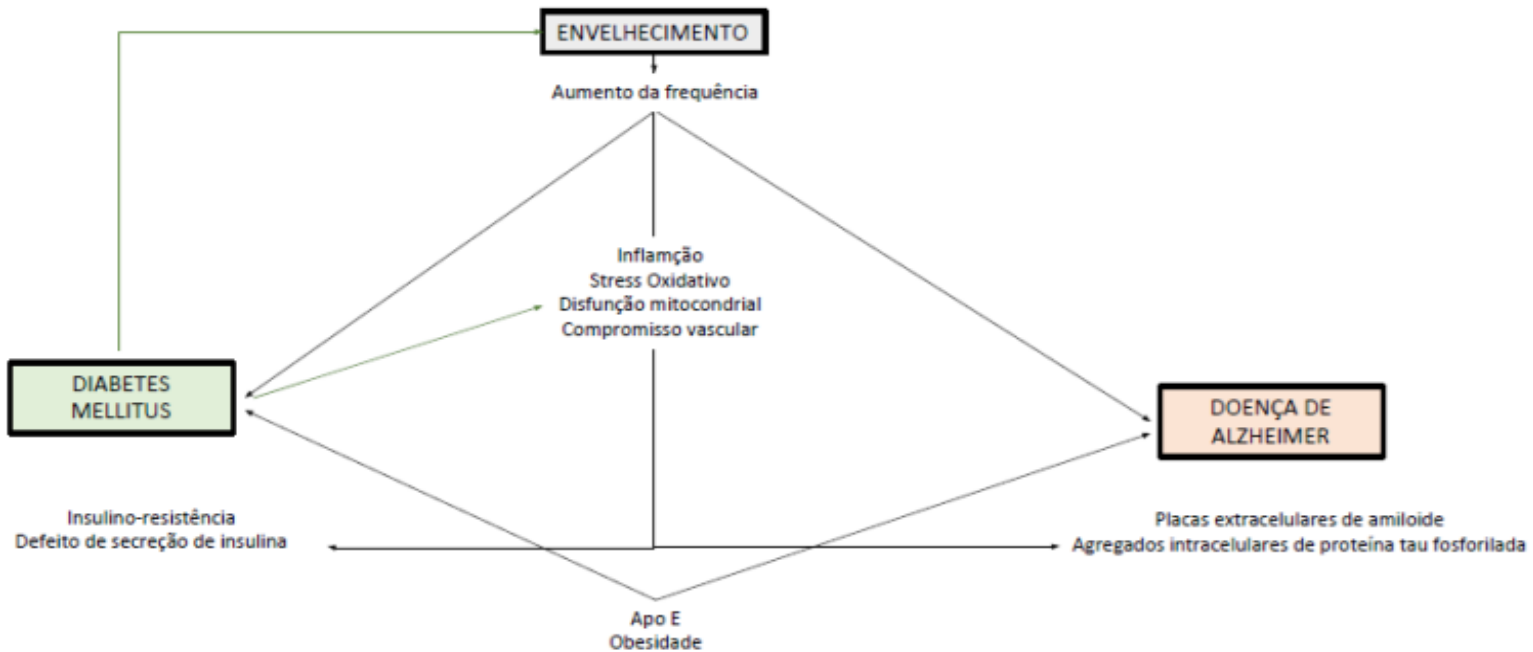
AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradecer ao Professor Doutor João Martin Martins, por ter aceitado coorientar este trabalho e por toda a atenção, disponibilidade, opiniões, críticas e comentários. Pelo saber que transmitiu e por toda a paciência.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional e por serem sempre os meus pilares.

Ao meu namorado, por toda a ajuda, paciência, dedicação e carinho.

ANEXOS - ESQUEMAS



Esquemas 1 e 2 - Mecanismos fisiopatológicos que relacionam o Envelhecimento, a Diabetes Mellitus tipo 2 e a Doença de Alzheimer. Esquemas elaborados pelo Professor Doutor João Martin Martins.