



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Perspetivas atuais sobre a associação entre demência e diabetes**

**Mariana de Oliveira Cardoso Lopes**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professora Doutora Graça Maria Fernandes Baltazar

**Covilhã, Maio de 2016**



*“Somewhere, something incredible is waiting to be known”.*

*Carl Sagan*

## Agradecimentos

Redigir uma dissertação envolve o tempo para conhecer o tema e para a necessária aprendizagem da escrita científica. A sua complexidade, tornou mais desafiante a realização daquele que intitulo como o primeiro de muitos trabalhos científicos.

Agradeço à Professora Doutora Graça Baltazar a sua constante disponibilidade e atenção e o primor com que orientou este trabalho. A abertura que possibilitou tanto na escolha do tema como na estruturação do trabalho, aliada à simpatia com que me recebeu reforça a sorte que tive em ser sua orientanda.

Agradeço à minha família pelo suporte e motivação que me deram. Em especial agradeço à minha mãe, pelo empenho com que leu a minha dissertação. Tive a hipótese de conhecer o que ela faz de melhor nos dois mundos: orientar como profissão e apoiar como mãe.

Aos meus amigos agradeço a sua companhia nesta jornada e o seu apoio nos dias de trabalho e nos bons momentos de pausa.

## Resumo

Com o crescente envelhecimento da população, a preservação da função cognitiva tem vindo a ganhar particular relevância. Neste sentido, têm sido investigados alguns dos fatores com influência negativa no funcionamento cerebral, nomeadamente a diabetes. Como a diabetes tipo 2 é uma patologia sistémica com uma forte componente ambiental, atuar ao nível da sua prevenção e controlo poderá trazer benefícios na cognição a longo prazo.

Esta monografia aborda a associação entre a diabetes e a demência através de uma revisão sistemática e aprofundada de artigos publicados nos últimos dez anos. É analisada a incidência e variabilidade destes casos na população e discutido o tipo de demência provocado pela diabetes. Após uma explicação detalhada dos mecanismos subjacentes, a revisão incide na informação sobre os métodos de diagnóstico e de medidas de prevenção, de modo a reduzir a incidência de declínio cognitivo em diabéticos.

Diversos fatores amplificam o risco de demência em diabéticos tipo 2, de salientar o deficiente controlo da diabetes, o seu aparecimento precoce e a depressão. Esta doença provoca diversas modificações estruturais e funcionais, de uma forma progressiva. Estudos de neuroimagem evidenciam atrofia e redução do metabolismo da glicose, principalmente no lobo temporal médio, incluindo o hipocampo, e no lobo frontal.

Estão a decorrer ensaios clínicos sobre o efeito da medicação prescrita na diabetes na cognição. Neste âmbito, está a ser estudada uma nova via de administração da insulina, a via nasal, com o objetivo de colmatar o défice de insulina no cérebro. É fundamental que a diminuição do risco passe pela correta vigilância da diabetes e pela promoção de estilos de vida saudáveis. Com este intuito, apresenta-se um algoritmo para o diagnóstico de declínio cognitivo em diabéticos com vista à deteção precoce e seguimento destes casos, a fim de promover uma melhor qualidade de vida.

## Palavras-chave

Demência, Diabetes, Fatores de risco, Prevenção.

# Abstract

Along with the growing burden of an ageing population, the issue of cognitive function preservation has gained particular relevance. In this regard, several factors that may have negative effects on the brain function have been investigated, including diabetes. Being type 2 diabetes a systemic disease with a strong environmental component, acting at the level of its prevention and control may bring long term benefits to cognition.

This dissertation addresses the association between diabetes and dementia through a systematic and exhaustive review of articles published in the last ten years. The incidence and variability of these cases in the population is analyzed and the type of dementia caused by diabetes is discussed. After a detailed explanation of the underlying mechanisms, the review focus on the existing information about methods of diagnosis and measures of prevention in order to reduce the incidence of cognitive decline in diabetics.

Several factors amplify the risk of dementia in type 2 diabetics, to point out, a poor control of diabetes, its early onset and depression. This disease progressively causes various structural and functional changes. Neuroimaging studies demonstrate atrophy and reduced glucose metabolism, mainly in the medial temporal lobe, including the hippocampus, and frontal lobe.

Clinical trials concerning the effect of prescribed medication in diabetes on the cognition are ongoing. In this context, a new route of insulin administration is being studied, the nasal route, in order to overcome the insulin deficit in the brain. It is fundamental that the decrease of the risk integrates the correct monitoring of diabetes and the promotion of a healthy life style. For this purpose, it is presented an algorithm of diagnosis of cognitive decline in diabetic patients for an early detection and monitoring of these cases, in order to promote a better quality of life.

## Keywords

Dementia, Diabetes, Risk factors, Prevention.

# Índice

Agradecimentos .....	iv
Resumo .....	v
Abstract.....	vi
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Acrónimos.....	x
I. Introdução .....	1
I.A. Objectivos .....	3
I.B. Metodologia.....	4
II. Desenvolvimento .....	5
II.A. Mecanismos fisiopatológicos .....	5
II.A.1. O papel da insulina e da glicose no cérebro.....	5
II.A.2. Principais alterações .....	8
II.A.2.1. Hiperglicémia.....	8
II.A.2.2. Alterações vasculares .....	8
II.A.2.3. Inflamação .....	9
II.A.2.4. Resistência à insulina e aumento dos marcadores da DA.....	10
II.A.2.5. Hipoglicémia.....	13
II.A.2.6. Outras alterações .....	13
II.B. Associação entre demência e diabetes .....	15
II.B.1. Incidência e variabilidade .....	15
II.A.2. Fatores de risco envolvidos.....	17
II.C. Diagnóstico relativo à demência nos diabéticos .....	21
II.D. Medidas farmacológicas .....	24
II.D.1. Metformina .....	24
II.D.2. Tiazilidinedionas .....	24
II.D.3. Agonistas GLP-1 e inibidores DPP-4 .....	25
II.D.4. Insulina nasal.....	26
II.E. Prevenção .....	28
II.F. Vigilância da função cognitiva .....	31
III. Conclusão .....	35
IV. Perspetivas futuras.....	38
Referências .....	39

# Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Sinalização da insulina pelas via Ras e Akt e suas funções .....	6
<b>Figura 2.</b> Metabolismo da glicose .....	7
<b>Figura 3.</b> A influência da resistência hepática à insulina .....	10
<b>Figura 4.</b> Resistência à insulina e stress oxidativo .....	11
<b>Figura 5.</b> Produção das proteínas AB e seus efeitos no cérebro .....	12
<b>Figura 6.</b> A influência da resistência à insulina na produção dos agregados tau .....	13
<b>Figura 7.</b> Esquema sumário da disfunção cognitiva em diabéticos tipo 2 .....	14
<b>Figura 8.</b> Comparação da performance cognitiva e incidência de demência entre diabéticos tipo 2 e não diabéticos ao longo da idade .....	15
<b>Figura 9.</b> Relação entre o volume cerebral e a idade na população geral e em diabéticos tipo 2 .....	22
<b>Figura 10.</b> Algoritmo de diagnóstico de declínio cognitivo em diabéticos .....	32
<b>Figura 11.</b> Relação entre o risco de demência em 10 anos e os pontos obtidos através do MoCA .....	33



# Lista de Tabelas

**Tabela 1.** Fatores de risco associados a maior incidência de declínio cognitivo em diabético 20

**Tabela 2.** Recomendações para a redução do risco de declínio cognitivo em diabéticos ..... 30

## Lista de Acrónimos

- ACCORD** - *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*
- ACCORD-MIND** - *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes- Memory in Diabetes*
- ACTH** - Hormona Adrenocorticotrópica
- AGE** - *Advanced Glycation End-products*
- ATP** - Trifosfato de Adenosina
- AB** - Péptido Beta Amiloide
- ABPP** - Proteína Precursora da Beta-amilóide
- BACE1** - Enzima Beta-secretase-1
- BHE** - Barreira Hemato-Encefálica
- ChAT** - Colina-acetiltransferase
- DA** - Doença de Alzheimer
- DCL** - Défice Cognitivo Ligeiro
- DPP-4** - Enzima Dipeptidil Peptidase 4
- DV** - Demência Vasculare
- eNOS** - Sintase do Óxido Nítrico Endotelial
- ERN** - Espécies Reativas de nitrogénio
- ERO** - Espécies Reativas de Oxigénio
- ET-1** - Endotelina 1
- FDG-PET** - Tomografia Por Emissão de Positrões com 18-fluodesoxiglucose
- GLP-1** - Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1
- GLUT** - Transportadores de Glicose
- GRB-2** - Proteína 2 de Ligação ao Receptor da Hormona de Crescimento
- HbA1c** - Hemoglobina Glicada
- HDL** - Lipoproteína de Alta Densidade
- HOMA-IR** - Modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina
- HPA** - Eixo Hipotalâmico-pituitário-adrenal
- IDE** - Enzima Degradadora de Insulina
- IGF-1** - Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1
- IGF-2** - Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 2
- IMC** - Índice de Massa Corporal
- IRS** - Substratos do Recetor de Insulina
- LCR** - Líquido Cefalorraquidiano
- LDL** - Lipoproteína de Baixa Densidade
- NADPH** - Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato Reduzido
- NFκB** - Fator Nuclear Kappa B
- NIH** - *National Institute of Health*
- NO** - Óxido Nítrico

**PAI-1** - Inibidor Tipo-1 do Ativador do Plasminogênio

**PIK-3** - Fosfatidilinositol 3-cinase

**PKC** - Proteína cinase C

**PPA** - Proteína Percursora de Amilóide

**PPAR $\gamma$**  - Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma Gama

**SH2** - Domínios de Homologia a Src2

**SNC** - Sistema Nervoso Central

**TA** - Tensão arterial

**TGF- $\beta$**  - Fator de Crescimento Transformante-beta

**UDP-GLcNAc** - Difosfato de Uridina N-acetilglucosamina

**UI** - Unidades Internacionais

**VEGF** - Fator de Crescimento Vascular Endotelial

# I. Introdução

A nível mundial, estima-se que a diabetes afete 285 milhões de indivíduos e que a sua prevalência aumente para 439 milhões, em 2030 (1). Paralelamente, a demência está também em ascensão, afetando cerca de 36 milhões de pessoas, prevendo-se uma subida para 66 milhões, nesta mesma década (2). De sublinhar, ainda, que a diabetes pode estar presente em até 80% dos indivíduos com demência acima dos 65 anos (1).

Esta tendência crescente na evolução da diabetes deve-se em grande medida à mudança nos padrões de dieta alimentar, com a introdução de comidas processadas, com aditivos prejudiciais à saúde e com uma quantidade insuficiente de nutrientes fundamentais (3). Paralelamente à nova dieta ocidental, a população adquiriu um estilo de vida mais sedentário (4). Tem-se vindo a constatar um aumento na incidência de obesidade e, cada vez mais, a diabetes surge em idades mais precoces, afetando em igual proporção homens e mulheres (5-7). Para além disso, estima-se que daqui a três décadas haja um aumento de 134% da população com idade superior a 65 anos, o que aumenta a relevância da diabetes no envelhecimento cognitivo (8).

A diabetes é um distúrbio metabólico que se subdivide em dois grupos, a tipo 1 e a tipo 2. Na diabetes tipo 1 há destruição das células  $\beta$  do pâncreas responsáveis pela produção de insulina, por um mecanismo auto-imune. Esta patologia tende a surgir na infância ou em adultos jovens, representando apenas 5% a 10% dos diabéticos, e requer tratamento com insulina. A diabetes tipo 2 combina resistência à insulina com produção compensatória inadequada de insulina. Tem um componente genética mais forte que a tipo 1 e surge na idade adulta, representando 90 a 95% dos casos, a maioria obesos, podendo não ser necessário a reposição de insulina (9).

Este trabalho incide sobre a forma mais prevalente, a diabetes tipo 2, cuja etiologia inclui factores ambientais, o que possibilita atuar na sua prevenção. À reduzida ação da insulina associa-se o desenvolvimento de complicações em diversos órgãos. O efeito no sistema nervoso periférico, nomeadamente a neuropatia, já era conhecido, contudo o seu efeito no sistema nervoso central permaneceu durante muito tempo pouco estudado. A primeira investigação nesta área foi o *Rotterdam Study*, que acompanhou, durante três anos, 6370 indivíduos com 55 ou mais anos, e revelou o efeito nefasto da diabetes na cognição. Este estudo teve início em 1990, sendo os resultados publicados em 1999 (10). Desde então, surgiu o interesse pela pesquisa desta possível associação. Este interesse foi amplificado por se ter verificado um aumento da esperança média de vida dos diabéticos, decorrente do melhor controlo das complicações cardiovasculares e renais e que conduziu à constatação da maior frequência de declínio cognitivo em diabéticos.

Para além da diabetes, há um estado precedente de desregulação do metabolismo da glicose que importa salientar - a pré-diabetes. Cerca de 1/3 da população idosa tem diabetes, mas se

incluirmos a pré-diabetes, esse valor ascende a cerca de 3/4 da população idosa. Acresce o facto de haver uma grande proporção de idosos com diabetes tipo 2 não diagnosticada (11). Assim, reveste-se de grande importância a identificação precoce da diabetes e o reforço de estilos de vida saudáveis com vista à melhoria da qualidade de vida dos idosos e à redução do declínio cognitivo.

Quando progride para demência, o declínio cognitivo associa-se à perda de capacidades na realização das atividades diárias o que acarreta elevado peso familiar, emocional e económico. Na demência, o declínio cognitivo progressivo e irreversível provoca disfunção cognitiva em múltiplas áreas, diminuição da memória e alterações comportamentais. Dentro dos diversos tipos de demência, vamos focar a doença de Alzheimer (DA) e a demência vascular (DV). A DA corresponde a 60 a 80% dos casos de demência, sendo principalmente de carácter não familiar (7). Os oligómeros do péptido  $\beta$ -amilóide e a proteína tau são as duas características patológicas principais deste tipo de demência. A demência vascular é heterogénea, havendo vários processos patológicos envolvidos, tais como, enfartes cerebrais, hipoperfusão e derrames. A sua forma mais comum é a doença dos pequenos vasos cerebrais (DV subcortical isquémica) com enfartes lacunares e lesões da matéria branca.

Dada a atualidade e pertinência da diabetes como fator de risco para a demência este trabalho visa compreender esta associação através de uma revisão bibliográfica alargada, incluindo os dados mais recentes sobre a temática. De igual modo, são abordadas possíveis medidas farmacológicas e não farmacológicas que poderão ser úteis para a diminuição do risco.

A presente monografia está dividida em cinco secções. A primeira caracteriza, de uma forma geral, este tipo de demência, analisando os principais fatores de risco envolvidos. A segunda secção esclarece sobre as funções cognitivas afetadas e os dados fornecidos pela neuroimagem. A terceira secção explica a ação e metabolismo da insulina e da glicose no cérebro, explorando, de seguida, com mais detalhe, o impacto da diabetes no cérebro. A quarta secção apresenta dados de investigações recentes sobre o impacto das diversas medicações prescritas na diabetes no declínio cognitivo, analisando a sua utilidade clínica. A quinta e última secção expõe algumas medidas de prevenção e apresenta uma proposta de algoritmo de diagnóstico de demência em diabéticos tipo 2, que poderá ser aplicado na prática clínica.

## I.A. Objectivos

### Geral

- Compreender a associação entre diabetes e demência, identificando medidas de diagnóstico e prevenção.

### Específicos

- Conhecer a incidência de demência em indivíduos diabéticos;
- Esclarecer o tipo de demência que a diabetes está associada, fazendo referência ao conceito de diabetes tipo 3;
- Elucidar sobre o papel da insulina e da glicose no cérebro;
- Explicar, de forma detalhada, as alterações que ocorrem no cérebro num contexto de diabetes tipo 2;
- Perceber a influência dos principais fatores de risco de demência nos diabéticos;
- Identificar quais as regiões e funções do cérebro mais afetados;
- Analisar os dados obtidos através da neuroimagem e sua utilidade para o diagnóstico da demência;
- Apresentar dados dos recentes ensaios clínicos sobre o impacto de vários fármacos utilizados na diabetes na diminuição do risco desta associação;
- Referir medidas não farmacológicas de prevenção da demência em diabéticos;
- Apresentar um algoritmo de diagnóstico com possível utilidade na prática clínica.

## I.B. Metodologia

A presente monografia consiste numa revisão actualizada da literatura científica acerca da diabetes tipo 2 e demência. Após uma primeira abordagem de reconhecimento do tema através de artigos de revisão, seguiu a leitura de ensaios clínicos, estudos de coorte e metanálises para sistematizar e analisar criticamente a informação disponível. A divisão pelas diversas secções apresentadas no índice reflete a organização pessoal da temática abordada. O processo de recolha da informação teve por base as seguintes fontes: artigos pesquisados na PubMed; artigos provenientes da Science Direct; artigos de revistas indexadas, com fator de impacto, de diversas especialidades, como Neurologia, Endocrinologia, Neuroimagem e Farmacologia, encontradas no *SCImago Journal & Country Rank*.

Como horizonte temporal, foram seleccionados artigos publicados entre 2006 e 2016, sendo a maioria dos últimos cinco anos, o que revela a atualidade do tema. Algumas das palavras e/ou expressões introduzidas no campo de pesquisa foram “*diabetes*”, “*dementia*”, “*cognitive impairment*”, “*type 2 diabetes*”, “*prevention*”, “*diagnosis*”, “*diabetes neuroimaging*”, “*insulin and alzheimer*”, “*nasal insulin*”, “*vascular dementia*”.

Foram utilizados sobretudo artigos de investigação empírica, artigos de revisão e ensaios clínicos, estes últimos na área do tratamento. Todos os artigos estão redigidos em inglês.

De referir que para explicar os conceitos básicos subjacentes ao mecanismo fisiopatológico da associação se recorreu à obra intitulada “*Endocrinology - Basic and Clinical Principles*” (2<sup>nd</sup> ed.) da autoria de Shlomo Melmed e P.Michael Conn e à obra “*Microcirculation and Insulin Resistance*”, editada por Nicolas Wiernsperger.

## II. Desenvolvimento

### II.A. Mecanismos fisiopatológicos

#### II.A.1. O papel da insulina e da glicose no cérebro

A insulina presente no cérebro tem duas fontes: é produzida pelo pâncreas e atravessa a barreira hemato-encefálica (BHE) ou é produzida localmente. A insulina pancreática atravessa a BHE por um processo mediado por um receptor, e exerce o seu efeito principalmente no hipotálamo (12). Uma pequena parte da insulina periférica entra no cérebro através da área postrema, um órgão circumventricular sem BHE (6). Porém, a maioria da insulina com ação a nível cerebral é produzida localmente, pois a hipo/hiperinsulinemia vascular tem pouco efeito na insulina total no cérebro (13). A sua produção ocorre nos neurónios piramidais do hipocampo, córtex pré-frontal e bulbo olfativo (6) e pode atingir concentrações 10 a 100 vezes superiores às do plasma (14).

O recetor de insulina é um recetor com atividade tirosina cinase, caracterizado por ser um heterotetrâmero, com duas subunidades  $\alpha$  e duas subunidades  $\beta$  (15). Estes recetores são abundantes nos neurónios e encontram-se em menor quantidade nas células gliais (14). Quando a insulina liga o recetor este sofre auto-fosforilação, estimulando a ligação da proteína da família dos substratos do receptor de insulina (IRS) e a sua fosforilação. Existem quatro tipos IRS, sendo os principais na sinalização da insulina os tipos 1 e 2 (16).

De seguida, os domínios de homologia a Src2 (SH2) da proteína 2 de ligação ao receptor da hormona de crescimento (GRB-2) e da cinase de 3-fosfatidilinositol (PIK3) ligam a IRS e sinalizam através de duas vias. A GRB-2 ativa a via Ras e a PIK3 ativa a via Akt. (16)(cf. Figura 1). Ambas as vias propiciam a proliferação e diferenciação celular. Contudo, a via Ras é aterogénica e causa vasoconstricção. Já a via Akt sinaliza através de pelo menos oito mecanismos evidenciados na Figura 1. Esta via é responsável pelo metabolismo da glicose, promove a sobrevivência neuronal e tem efeitos opostos à via Ras a nível vascular (14, 16-18). A insulina liga-se com menor afinidade ao recetor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), um recetor também com atividade tirosina cinase. A IGF-1 liga com alta afinidade a este recetor, estimulando indiretamente o recetor de insulina (19). Esta é produzida localmente e não depende da influência da hormona de crescimento como ocorre no fígado ou em outros tecidos (14). O fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2 (IGF-2) não tem capacidade de sinalização (19).



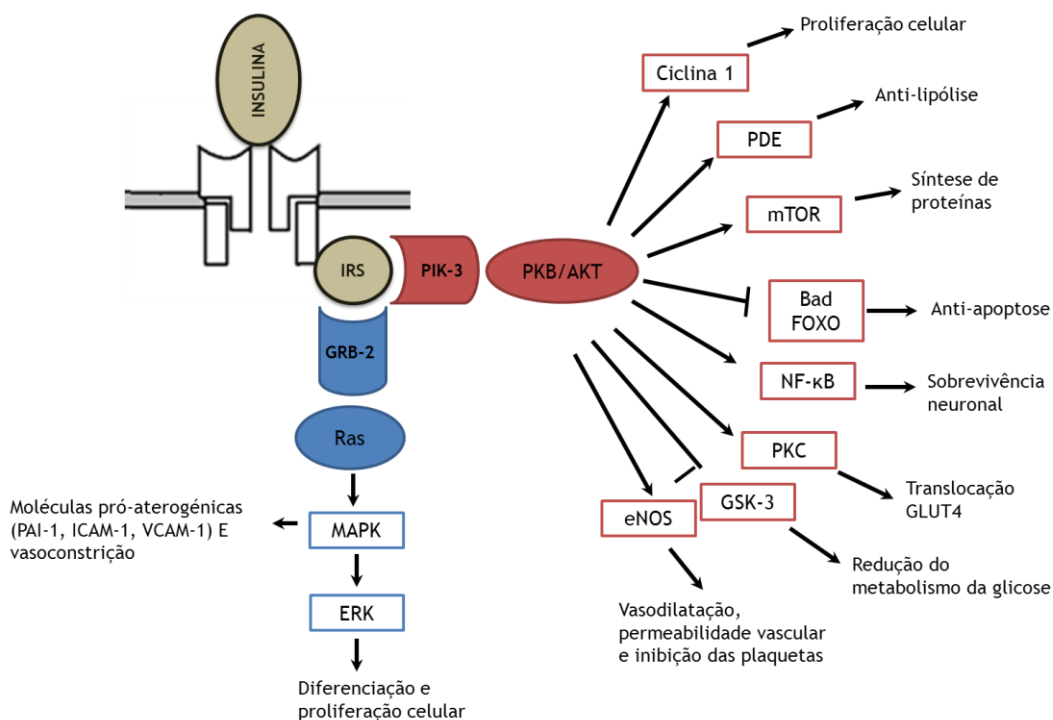


Figura 1. Sinalização da insulina pelas via Ras e Akt e suas funções

O cérebro é um órgão com elevado metabolismo, consumindo 25% da quantidade total de glicose (14). A glicose é transportada para as células através de transportadores de glicose 1-4 (GLUT 1-4). O transportador GLUT4 é o que está mais relacionado com a insulina através da via Akt. A ativação da proteína cinase C (PKC) leva à translocação de GLUT4 de pequenas vesículas para a membrana plasmática (17). Quando entra na célula, a maioria da glicose é transformada em piruvato que é utilizado pela mitocôndria para produção de trifosfato de adenosina (ATP) através do ciclo de Krebs. Neste processo, formam-se também lactato e glutamato, respetivamente, uma fonte alternativa de energia e um neurotransmissor excitatório (20) (cf.Figura 2).

Existem quatro vias catabólicas secundárias: *i*) via poliol; *ii*) via hexosamina; *iii*) via proteína cinase c; *iv*) via dos produtos de glicação avançada (*advanced glycation end-products*, AGE) (21).

- i*) Na via poliol há ativação da enzima aldose redutase que reduz aldeídos tóxicos em álcoois inativos, sendo que o nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reduzido (NADPH) é oxidado e ocorre produção de frutose.
- ii*) A via hexosamina gera difosfato de uridina N-acetilglucosamina (UDP-GLcNAc) responsável pela adição de resíduos serina e treonina às proteínas, causando alterações patológicas na expressão de genes.
- iii*) A PKC estimula o fator nuclear kappa B (NFκB), o inibidor tipo-1 do ativador do plasminogénio (PAI-1), o fator de crescimento transformante-beta (TGF-β), o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), a endotelina 1 (ET-1), e a oxidase NAD(P)H-1 e inibe a sintase do óxido nítrico endotelial (eNOS), com conseqüente formação de

óxido nítrico (NO); isto promove a vasoconstrição, a diminuição da permeabilidade, a oclusão de vasos, a ativação de genes inflamatórios e a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO).

- iv) A via AGE conduz à formação de precursores de AGE, através da reação Mailard que danifica as células por três mecanismos. O primeiro envolve a modificação de proteínas intracelulares que estão associadas à transcrição de genes. O segundo realiza-se fora das células através da modificação de moléculas da matriz extracelular, resultando em disfunção da comunicação da célula com o exterior. O terceiro ocorre na corrente sanguínea, com modificações nas proteínas circulantes, promovendo inflamação e patologia vascular.

Como se pode deduzir, o catabolismo da glicose por vias secundárias leva a alterações celulares, genéticas, vasculares e inflamatórias. Apesar do seu efeito benéfico na degradação de aldeídos tóxicos, a via poliol consome NADPH, restando menos NADPH para a redução de glutatona, um poderoso antioxidante (21).

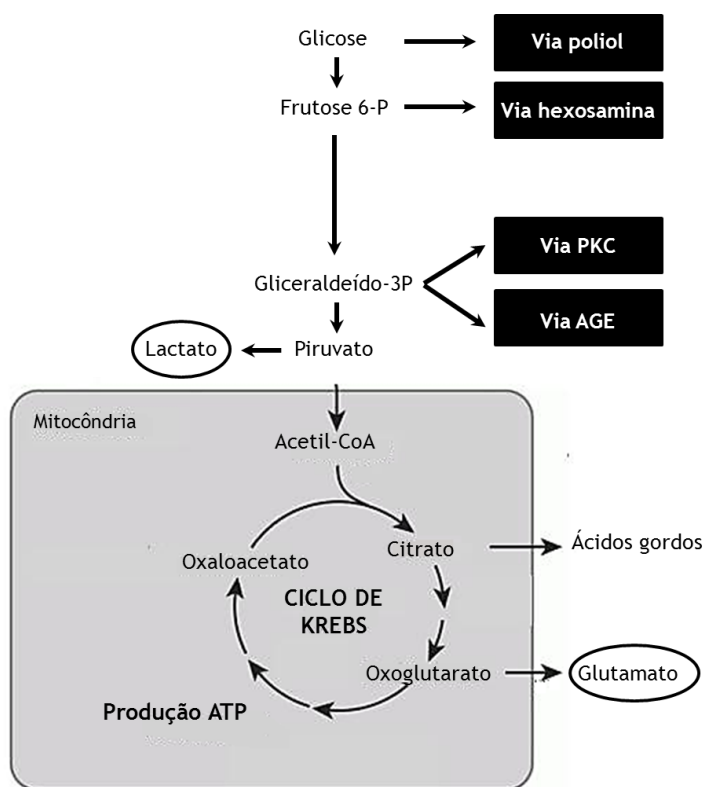


Figura 2. Metabolismo da glicose (Licença Creative Commons)

A diabetes afeta a função cognitiva através de vários mecanismos: hiperglicémia, alterações vasculares, inflamação, resistência à insulina, aumento dos marcadores DA, hipoglicémia e outras alterações.

## II.A.2. Principais alterações

### II.A.2.1. Hiperglicémia

Os níveis de glicose no cérebro são 20 a 30% dos níveis de glicose do sangue. Há uma assimetria dos seus transportadores de cada lado da BHE que impede o cérebro de atingir os níveis de glicose do sangue. Porém, as paredes internas dos vasos estão expostas à hiperglicémia, podendo causar danos vasculares (22).

O glutamato é um neurotransmissor excitatório que tem um papel na sinalização. A insulina estimula, quer a entrada de glicose, quer a do glutamato nos astrócitos. A hiperglicémia, para além de gerar mais glutamato, induz disfunção dos seus transportadores. A desregulação dos recetores NMDA de glutamato contribui para a incorreta sinalização, a anormal plasticidade sináptica e o stress oxidativo. Assim, a alteração da recaptção do glutamato desencadeia processos de excitotoxicidade por acumulação sináptica deste neurotransmissor (23).

É importante ter em atenção as quatro vias catabólicas secundárias. Há um aumento do fluxo na via polioli e, conseqüentemente, um maior consumo de NADPH, diminuindo os níveis de glutathione, uma importante defesa antioxidante. Paralelamente, aumenta a produção de precursores de AGE e de PKC, amplificando as conseqüências celulares, genéticas, vasculares e inflamatórias supramencionadas. Através da via da hexosamina, há indução de mais alterações nas proteínas responsáveis pela transcrição de genes, sendo um dos exemplos estudados a alteração do factor de transcrição Sp1 e conseqüente aumento do TGF- $\beta$ 1 e do PAI-1, dois factores pró-aterogénicos (21). O aumento de UDP-GlcNAC causa diminuição de Akt e da eNOS (14).

Por outro lado, o aumento do dano neuronal por produtos finais do metabolismo da glicose, stress oxidativo e stress osmótico danificam a BHE e propiciam a entrada de mais substâncias tóxicas (24).

### II.A.2.2. Alterações vasculares

As alterações vasculares causadas pela hiperglicémia são consideradas microvasculares, pois através do aumento de PKC, AGEs, lactato e glutamato há aumento da patologia vascular nos pequenos vasos. Também foi estudado na diabetes o aumento da membrana basal capilar e a estimulação do recetor tromboxano A2 que diminuem a capacidade das veias dilatarem (25).

Os danos vasculares facilitam a entrada de citocinas através da BHE (13). O aumento das citocinas pro-inflamatórias e o recrutamento de macrófagos provocam aterosclerose, sendo esta patologia também causadora de complicações macrovasculares (26). Outro factor que favorece alterações macrovasculares é a diminuição da capacidade fibrinolítica pelo aumento da expressão do PAI-1 (14). Há também diminuição da produção de NO que, normalmente, previne danos endógenos nos vasos pela redução da agregação plaquetar e da interacção dos leucócitos com a parede (26).

A colina-acetiltransferase (ChAT), envolvida na síntese de acetilcolina, é expressa por genes responsivos à insulina, sendo que a diminuição da função do recetor de insulina reduz a expressão desta enzima (3, 15). Assim, a denervação colinérgica dos pequenos vasos corticais prejudica o mecanismo de hiperemia funcional, que ao reduzir o tónus, aumenta a perfusão sanguínea (27). Esta alteração resulta na diminuição de fluxo sanguíneo no cérebro e é uma alteração precoce conhecida da DA. Na DA é observado um estreitamento vascular das artérias carótidas e das artérias cerebrais do círculo de Willis (14).

As alterações micro e macrovasculares juntamente com a diminuição da perfusão cerebral acarretam maior risco de eventos trombóticos e isquémia com possíveis danos irreversíveis.

### II.A.2.3. Inflamação

Felice e Ferreira(28) utilizam o termo “inflamm-aging” para referirem um estado crónico de baixa inflamação que advém da desregulação dos níveis de citocinas pro e anti-inflamatórias que surge com a idade. Este estado pode levar a um declínio cognitivo progressivo. A diabetes induz alterações inflamatórias e, concomitantemente, altera a permeabilidade da BHE, podendo, assim, tornar o cérebro ainda mais suscetível a esta desregulação inflamatória.

Os níveis de marcadores inflamatórios estão relacionados com a demência, como demonstrado pelo *Edinburgh Type 2 Diabetes Study* (29). Na presença de inflamação, no cérebro há populações de macrófagos que sintetizam as mesmas citocinas inflamatórias que as periféricas. De salientar que, as citocinas periféricas podem também entrar directamente no cérebro através da BHE (8). Há evidências de aumento dos astrócitos e microglia do sistema nervoso central (SNC) e ativação e infiltração de macrófagos. No SNC há um aumento de 30% nos macrófagos ativados o qual é mais acentuado na região hipocampal (30).

Devido aos níveis elevados de ácidos gordos peroxidáveis, grande exigência de oxigénio, poucos sistemas antioxidantes e alto conteúdo de ferro o cérebro é extremamente sensível ao stress oxidativo (12).

Quando em níveis moderados, as espécies reativas de oxigénio (EROs) aumentam a sensibilidade à insulina, mas quando há um desequilíbrio na produção de ERO/espécies reactivas de nitrogénio (ERN), o aumento do stress oxidativo diminui a secreção e sensibilidade à insulina. Estes radicais podem danificar directamente as células e organelos ou, indirectamente, através de intermediários. Geram AGE, produtos avançados de oxidação proteica (AOPP), peróxidos, carbonilos, entre outros (12). Hatanaka e colaboradores(31) realizaram um estudo com 175 pacientes e verificaram que, no grupo com demência e diabetes, os níveis de antioxidantes eram menores e o stress oxidativo maior.

Num contexto de obesidade e diabetes, o aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e ácidos gordos livres aumenta a libertação de citocinas pelos macrófagos (14). De la Monte(3) refere que alguns estudos indicam que a relação entre o declínio cognitivo e a resistência à insulina no cérebro em indivíduos com esteatohepatite e resistência hepática à insulina é maior do que em indivíduos com a obesidade e diabetes per se. A esteatose hepática estava

presente em 56,9% dos 939 participantes diabéticos tipo 2, entre os 61 e os 76 anos, do *Edinburgh Type 2 Diabetes Study* (32). A resistência hepática à insulina desregula o metabolismo dos lípidos, aumentando o stress oxidativo e a disfunção mitocondrial. Ao ativar citocinas pró-inflamatórias e ao inibir a via Akt há mais lipólise, formando-se lípidos tóxicos como as ceramidas que exacerbam a resistência à insulina. As ceramidas são neurotóxicas, aumentam a resistência à insulina no cérebro e provocam alterações bioquímicas e moleculares semelhantes à DA. Pela sua natureza lipossolúvel conseguem atravessar a BHE (3) (cf. Figura 3).

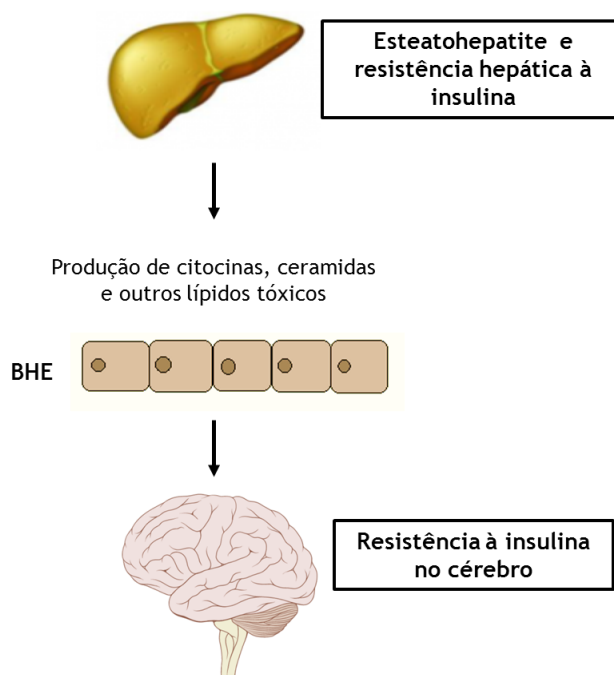


Figura 3. A influência da resistência hepática à insulina

#### II.A.2.4. Resistência à insulina e aumento dos marcadores da DA

Um dos mecanismos mais importantes na progressão da demência nos diabéticos é o desenvolvimento de resistência à insulina. Quando há hiperinsulinémia crónica há diminuição do número de recetores de insulina na BHE, principalmente no hipocampo, amígdala e septo (6).

Neste contexto, ocorre fosforilação de resíduos serina no IRS-1 e 2 que inativa a via Akt e ativa a via Ras. A inativação da via Akt acarreta diminuição da translocação de GLUT4, diminuição da quantidade de óxido nítrico e aumento das cascatas apoptóticas. A ativação da via Ras faz aumentar a MAPK que é aterogénica, aumentando as respostas pró-inflamatórias e pró-trombóticas (12) (cf. Figura 4).

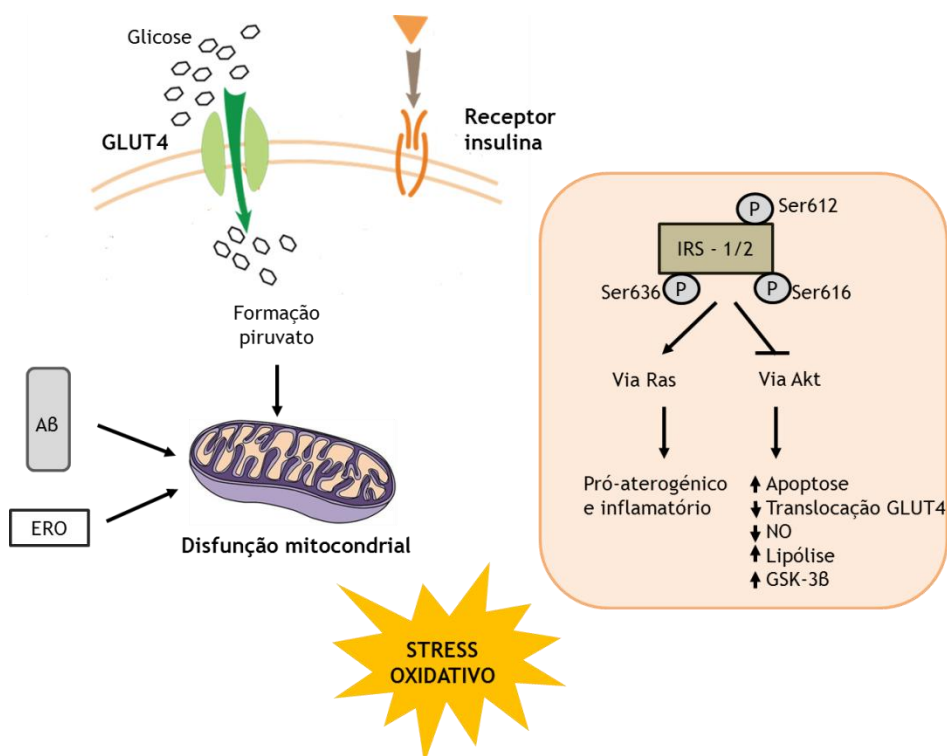


Figura 4. Resistência à insulina e stress oxidativo (Adaptado, com permissão, de Butterfield et al.(12), *copyright*, 2016 pelo *Copyright Clearance Center*)

De referir também que, neste processo, está presente a resistência a IGF-1, potenciando a diminuição da sinalização de insulina (13).

Os dois marcadores principais da DA são os oligómeros do péptido  $\beta$ -amilóide e a proteína tau hiperfosforilada respetivamente responsáveis pela formação placas AB e emaranhados neurofibrilares.

O péptido beta amiloide (AB) deriva da proteína precursora da *Beta*-amilóide (ABPP). Normalmente, a ABPP é clivada no espaço extracelular pela  $\alpha$ -secretase, libertando um fragmento solúvel (26). Num contexto de resistência à insulina, há aumento da enzima beta-secretase-1 (BACE1) ou também denominada  $\beta$ -secretase, formando-se a proteína AB que se acumula e agrega. Acresce o facto de a hiperinsulinémia bloquear os locais de ligação da enzima degradadora de insulina (IDE), diminuindo a degradação de  $\beta$ -amilóide.

Na DA, predomina a proteína AB42 que é mais hidrofóbica e amiloidogénica, sendo mais propensa à agregação e mais prejudicial do que a AB40 e, normalmente, representa apenas 10% das proteínas AB (14, 26).

Vários mecanismos de *clearance* estão alterados, para além da IDE acima mencionado:

- A resistência à IGF-1. A IGF-1 aumenta a *clearance* por aumentar a entrada no cérebro de proteínas que transportam AB, albumina e transtirretina (14).
- Diminuição da *clearance* hepática. A insulina favorece a *clearance* hepática de AB plasmático, podendo, assim, a resistência periférica à insulina ter um papel no mecanismo cerebral (13).
- Aumento de AGEs. Estes impulsionam o influxo de AB do plasma para o cérebro (14).

- Diminuição da proteína-1 relacionada ao recetor da Lipoproteína de Baixa Densidade (LRP1). Estes receptores executam o percurso inverso, realizando o efluxo do cérebro para o plasma (14).

Os oligómeros A $\beta$ , concomitantemente com as alterações da sinalização de insulina, promovem disfunção mitocondrial (12). A disfunção mitocondrial juntamente com a inflamação, alterações vasculares, acumulação de ácidos gordos e deposição de oligómeros do péptido  $\beta$ -amilóide provocam stress oxidativo. Cria-se um ciclo vicioso, pois este stress oxidativo aumenta a expressão de gene APP e promove a deposição de APP-A $\beta$  (14)(cf.Figura 5).

Os oligómeros  $\beta$ -amilóide promovem a internalização dos receptores de insulina e desregulam a função dos recetores de glutamato NMDA. A ativação anormal destes recetores resulta num aumento do influxo cálcio que, por sua vez, através da ativação de fosfatases, estimula a inativação de IRS-1 (33) (cf. Figura 5).

Outra consequência do excesso de oligómeros A $\beta$  é a estimulação das células microgliais. Estas células produzem TNF- $\alpha$  que ativa cinases de stress, levando à perda de sinapses (28) (cf. Figura 5).

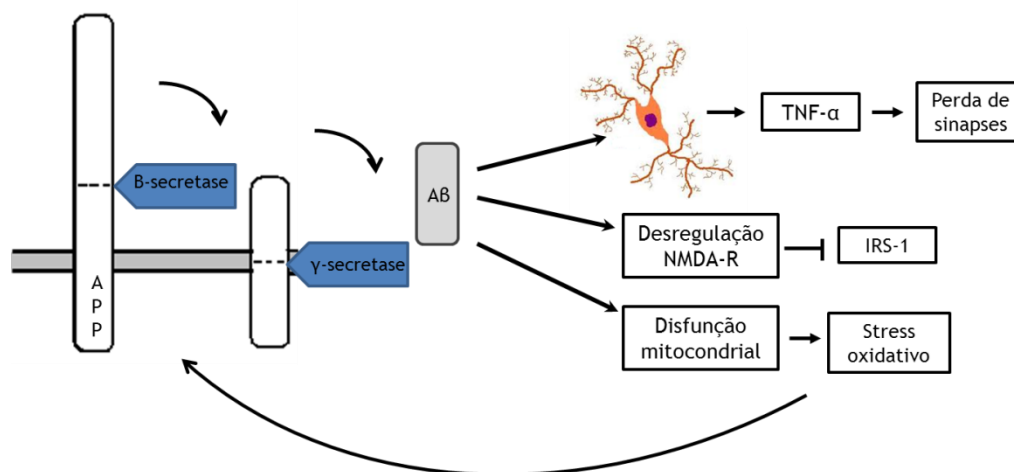


Figura 5. Produção das proteínas A $\beta$  e seus efeitos no cérebro

A tau hiperfosforilada é o componente principal dos emaranhados neurofibrilares. A resistência à insulina promove a fosforilação da proteína tau pelo aumento da GSK-3B e pela estimulação da via Ras. Também contribui o aumento das cinases cdk-5 e cAbl e a diminuição das fosfatases 1 e 2A. Os ERO atuam na tau hiperfosforilada, que altera a sua conformação induz fragmentação e ubiquitinação o que leva à formação de agregados tau insolúveis e fibrilares (cf. Figura 6).

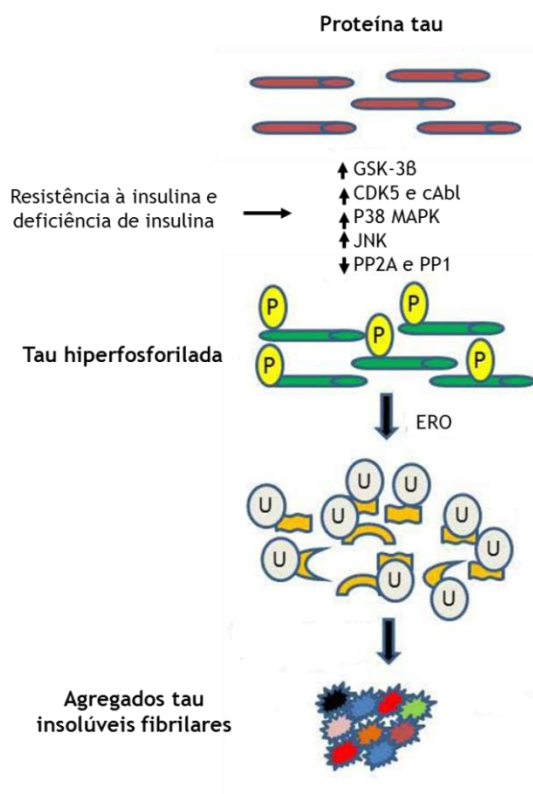


Figura 6. A influência da resistência à insulina na produção dos agregados tau (Adaptado, com permissão, de la Monte(3) , *copyright*, 2016 pelo *Copyright Clearance Center, Inc*)

### II.A.2.5. Hipoglicémia

A estrutura cerebral é sensível à hipoglicémia, pois depende exclusivamente da glicose para o metabolismo (34). Os défices neuronais focais e os ataques isquémicos transitórios podem ser uma via para a morte neuronal e, conseqüentemente, para a progressão do declínio cognitivo. O decorrente aumento de adrenalina, por sua vez, aumenta a ativação de plaquetas, a mobilização dos leucócitos, a coagulação sanguínea e a disfunção endotelial (1).

Um episódio severo de hipoglicémia causa dano neuronal em áreas importantes para a memória e aprendizagem devido à libertação de aminoácidos excitotóxicos. Inclusive, a reperfusão de glicose após um episódio severo também é um factor de dano neuronal (23).

### II.A.2.6. Outras alterações

A ativação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) causa maiores concentrações matinais de cortisol no plasma e aumenta a resposta à hormona adrenocorticotrópica (ACTH), levando a um aumento dos níveis de cortisol na urina (8). Num estudo com idosos saudáveis, os indivíduos que tinham maior nível de cortisol tiveram pior performance nos testes de memória e atenção. O tratamento com corticóides em humanos saudáveis também está



relacionado com uma pior performance cognitiva (25). Sendo o hipocampo uma das áreas mais afetadas é possível que esta ativação seja uma consequência da sua disfunção (8).

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é um factor de crescimento que tem um papel importante na memória e aprendizagem, contribuindo em vários processos: diferenciação, migração e sobrevivência neuronal; formação da arborização dendrítica; sinaptogénese e plasticidade sináptica. Verificou-se que a concentração de BDNF estava diminuída nos cérebros de doentes com demência e também nos indivíduos com diabetes. Há uma associação entre níveis baixos de BDNF e um maior grau de resistência à insulina no Modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR). Constata-se ainda um efeito sinérgico da demência e diabetes nos níveis de BDNF, verificando-se os níveis mais baixos nos indivíduos com as duas doenças. A libertação de BDNF para fora do cérebro é menor quando há maiores níveis de glicose. Em modelos animais, o BDNF reduz o apetite, os níveis de glicose no sangue e aumenta a acção periférica da insulina (35, 36).

Concluindo, constata-se que a diabetes tem uma influência ampla no cérebro. A resistência à insulina tem um papel crucial no despoletar da demência, dada a sua importância para o adequado funcionamento cognitivo. Devem ser tidas em conta estas alterações no tratamento desta patologia.

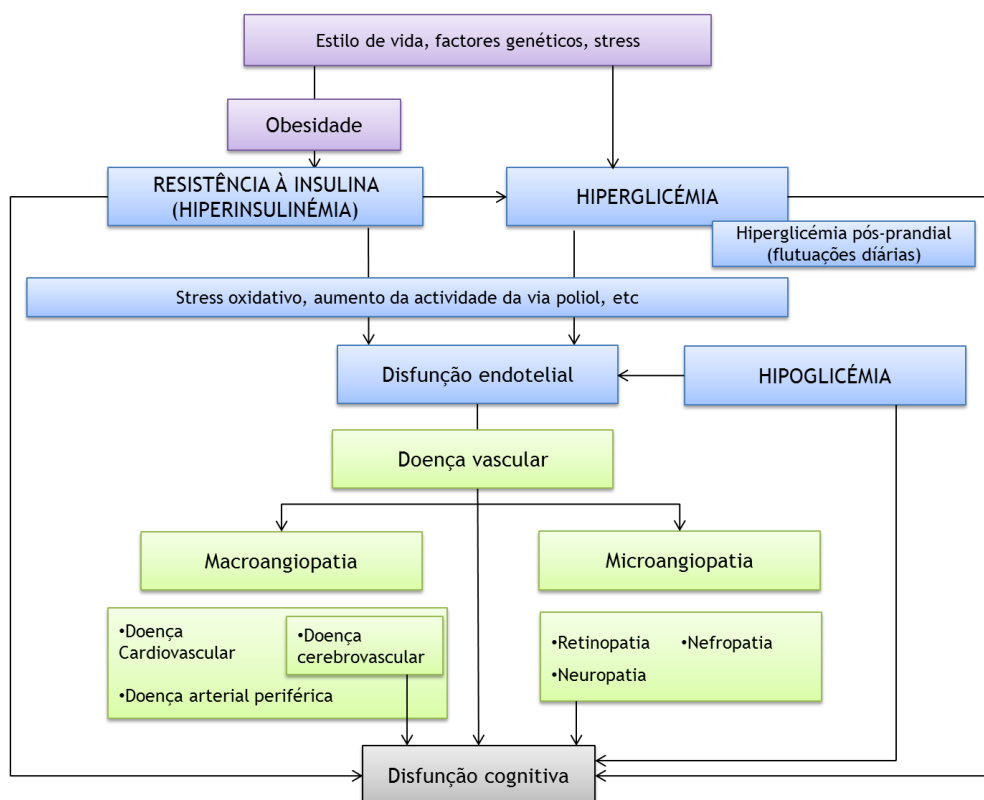


Figura 7. Esquema sumário da disfunção cognitiva em diabéticos tipo 2 (Imagem da autoria de Kawamura et al. (37), licença Creative Commons)

## II.B. Associação entre demência e diabetes

### II.B.1. Incidência e variabilidade

A demência é duas a três vezes mais frequente nos diabéticos do que na restante população, (24). Mais especificamente, o risco atribuível é de um 1 em cada 10 a 15 casos de indivíduos com demência (38). Há uma meta-análise de 19 estudos longitudinais que corrobora esta associação (39). Haroon e colaboradores (5) abordam o conceito “exposição cumulativa”; referindo que o risco de demência nos diabéticos aumenta 1% por ano e, sendo que após 10 anos de duração, a diabetes está associada a um risco de cerca de 30% de demência.

A diabetes também causar declínio cognitivo (sem demência), conduzindo a uma perda de 20 a 70% da performance cognitiva (40). Um estudo de corte transversal baseado na análise de dados documental relativa a 497900 indivíduos diabéticos analisou a presença da demência e declínio cognitivo: em 13,1% dos doentes entre os 65-74 anos foi registada esta associação, aumentando para 24,1% no grupo de doentes com mais de 75 anos (41). Mesmo em pessoas sem diabetes, níveis altos de glicose são um fator de risco para o declínio cognitivo e demência (42). Se incluirmos a pré-diabetes na estimativa, a diabetes e pré-diabetes em conjunto são responsáveis por 1 em cada 7 a 10 casos de demência (38).

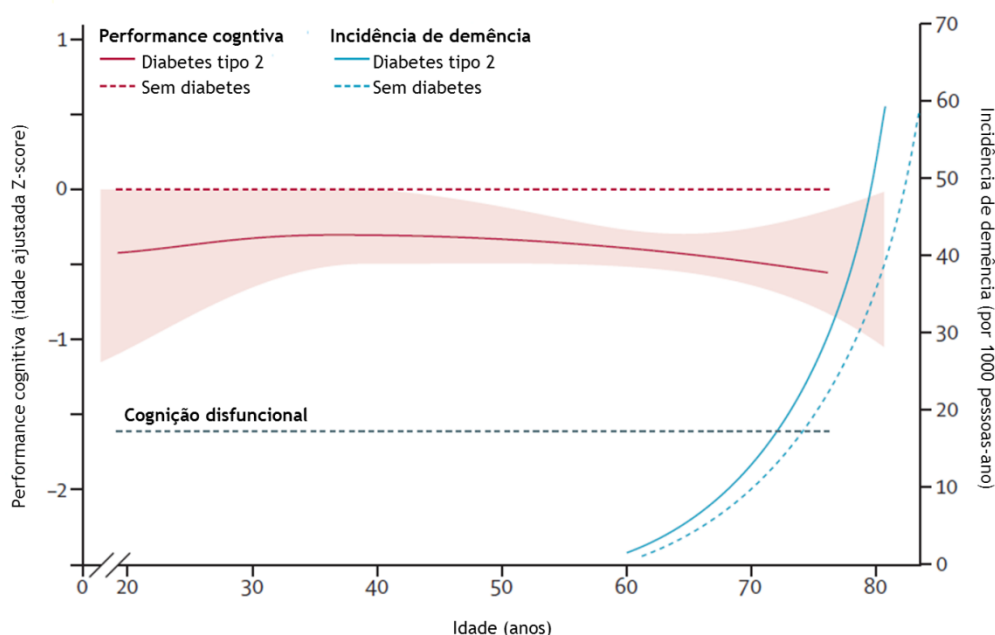


Figura 8. Comparação da performance cognitiva e incidência de demência entre diabéticos tipo 2 e não diabéticos ao longo da idade (Adaptado, com permissão, de Biessels et al. (38), *copyright*, 2016 pelo *Copyright Clearance Center, Inc*)

- Tipo de demência

Dois tipos de demência têm sido evidenciados, a DV e a DA. Uma meta-análise realizada em 2011 indica que os diabéticos têm um risco cerca de 2,5 vezes maior de sofrer de demência vascular do que a restante população. Para a DA este risco é aproximadamente 1,5 vezes maior que o da população em geral (5).

Quando se começou a verificar que estes dois tipos de demência estavam, frequentemente, presentes em simultâneo, surgiu o conceito de “demência mista”. Aliás, evidências sugerem que a patologia associada à DA tem origem vascular (14). De referir que um estudo com 553 participantes, com mais de 85 anos de idade, indica que os indivíduos com diabetes têm mais enfartes cerebrais do que placas  $\beta$ -amilóide e emaranhados neurofibrilares, sendo a proporção de enfartes cerebrais maior do que em indivíduos não diabéticos. Estas lesões cerebrovasculares favorecem o surgimento da DA, apesar da existência de menor quantidade de marcadores da doença (43).

O melhor indicador da extensão da demência é a perda sináptica, ao invés da carga amilóide presente, havendo indivíduos com placa amilóide sem demência e vice-versa (28). Por conseguinte, a demência em indivíduos diabéticos representa um processo duplo com alterações neurodegenerativas e vasculares (40).

- Comprometimento cognitivo leve

A demência é precedida por uma fase intermédia de défice cognitivo ligeiro (DCL). Nesta fase, a capacidade de realizar as atividades de vida diária independentemente é mantida, tal como o funcionamento cognitivo geral (44). Porém, nem todos os pacientes passam por esta fase (34). Um estudo com 1447 indivíduos, divididos inicialmente em 3 grupos (cognição intacta, DCL e outros tipo de défice cognitivo sem demência), revelou a ausência de associação entre o comprometimento cognitivo leve e a diabetes, possivelmente, por não ocorrer esta fase ou por reduzir a sua duração em pessoas mais velhas. Nos idosos, a diabetes e pré-diabetes aceleram este processo, principalmente se os exames de rotina forem realizados com espaçamento de mais de um ano. Os critérios usados para o diagnóstico de DCL são pouco sensíveis aos défices cognitivos globais da diabetes (40). Ao cruzar dois estudos, Cheng e colaboradores (39) concluíram, embora com alguma relutância devido à falta de mais evidências, que a diabetes aumenta o risco de DCL.

- Diabetes tipo 3

Recentemente a DA começou a ser mencionada como “diabetes tipo 3”, dadas as semelhanças do mecanismo patológico, nomeadamente a resistência à insulina (1). Efetivamente, há diminuição da concentração de insulina no líquido cefalorraquidiano (LCR) de indivíduos com DA (8). Porém, de acordo com Talbot & Wang (13) não é correto adotar este conceito por 5 razões:

- 1) O LCR de pacientes com DA não apresenta hiperglicémia, característica marcante do diagnóstico da diabetes tipo 1 e 2;

- 2) Há presença de resistência cerebral à insulina, mesmo em casos de DA sem diabetes;
- 3) A diminuição do metabolismo cerebral da glicose na DA está relacionada com a redução da neurotransmissão pós-sináptica e não diretamente com a resistência à insulina;
- 4) Não é ainda claro se o cérebro dos pacientes com DA é deficitário em insulina;
- 5) Não há evidências que o evento precipitante da DA seja a perda de células secretoras de insulina ao contrário da diabetes tipo 1 e tipo 2.

Fukasawa e colaboradores(45) abordam uma diferente perspetiva, indicando um tipo específico de demência relacionada com a diabetes. Neste estudo no âmbito da neuroimagem, realizado com 175 idosos com DA e diabetes tipo 2 identificou-se um subgrupo com características neuropatológicas díspares das mais comumente vistas na DA. No entanto, são necessários mais estudos para demonstrar a existência de um presumível tipo de demência relacionada com a diabetes.

Para aprofundar a compreensão desta associação é fundamental abordar os principais fatores de risco a ela inerentes.

## II.A.2. Fatores de risco envolvidos

Vários estudos têm salientado fatores que facilitam a progressão da demência, nomeadamente: raça, duração e controlo da diabetes, idade de aparecimento da diabetes, pré-diabetes, estilo de vida e outros (cf. Tabela 1).

- Raça

Rawlings e colaboradores(46) revelam não haver diferenças significativas no declínio cognitivo entre indivíduos brancos e negros. Contudo, um estudo que abordou em específico as diferenças étnicas e raciais desta associação concluiu que os afro-americanos e os nativos americanos têm um risco 40 a 60% maior de demência do que os asiáticos. Em risco intermédio surgem os indivíduos não-hispânicos brancos e os latinos. As diferenças mantiveram-se após o ajuste de vários fatores, nomeadamente características sociodemográficas, duração da diabetes, marcadores de controlo clínico e complicações micro e macrovasculares, em concordância com os resultados de outros estudos (47).

- Duração e controlo da diabetes

A duração da diabetes, os níveis da hemoglobina glicada, as flutuações glicémicas e a hipoglicémia são alguns dos fatores que potenciam o risco de declínio cognitivo e a demência nos diabéticos. Por sua vez, o declínio cognitivo gera um pior controlo da diabetes que resulta num ciclo vicioso (1).

Os indivíduos com registo de ida ao hospital por hipoglicémia têm um risco 3 vezes superior de sofrer de demência (1). Por outro lado, baixos níveis no teste de função cognitiva acarretam um maior risco de o indivíduo ter um episódio hipoglicémico severo nos próximos 3,5 anos, em correspondência com o referido fenómeno do ciclo vicioso.

A associação entre diabetes e demência é mais forte para uma maior duração da doença (46). Um outro estudo confirmou esta relação em indivíduos diabéticos diagnosticados há dez ou mais anos, indicando também que a gravidade da diabetes está associada a declínio cognitivo acelerado (48).

Os indivíduos diabéticos com eventos prévios de doença cerebrovascular, doença cardiovascular, doença vascular periférica, doença renal crónica, eventos metabólicos agudos, ou com neuropatia periférica têm um maior risco de demência (5, 48, 49).

Os pequenos vasos da retina e do rim têm origem embrionária e estrutural comum, havendo estudos que associam a retinopatia e a nefropatia ao défice cognitivo (24). Lee e colaboradores(23) afirmam que a retinopatia diabética é um factor de risco independente para o declínio cognitivo. O *Edinburgh Type 2 Diabetes Study*, realizado com 1 046 homens e mulheres entre os 60-75 anos, foi pioneiro nesta área e evidenciou esta associação, principalmente em homens (50). Um estudo longitudinal mais recente, com dados do *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)*, corroborou esta hipótese (51). A microalbuminúria afeta 29% dos diabéticos e o seu aumento está relacionado com pior performance cognitiva (52). Porém, mais estudos na associação da demência com estas alterações são necessários.

- Idade de aparecimento da diabetes

Ao estudar-se a associação entre a idade de aparecimento da diabetes e a demência tornou-se consensual que a diabetes com início precoce está associada a maior risco de desenvolver demência. Após um seguimento de 20 anos, os indivíduos diabéticos de meia-idade revelaram um declínio cognitivo 19% maior, comparativamente com os indivíduos sem diabetes (46). Os fatores com maior influência no surgimento da diabetes de início precoce são exógenos (estilo de vida) enquanto a diabetes que surge mais tarde está mais associada a fatores genéticos (53).

- Pré-diabetes

O estado pré-diabetes conduz a um maior declínio cognitivo do que a ausência de diabetes (46). A progressão da fase de DCL para demência é acelerada em 3,18 anos na pré-diabetes, sendo esta progressão mais rápida do que na diabetes porque nesta fase há pior controlo da doença e maior resistência à insulina (40). Os danos micro e macrovasculares têm início na pré-diabetes (48).

A relação entre a pré-diabetes e a DA é estatisticamente significativa, independentemente do desenvolvimento futuro da diabetes. Esta relação pode ser explicada por três motivos (54):

- 1) Os níveis elevados de glicose têm efeitos prejudiciais diretos no endotélio vascular e placas de aterosclerose e esta desregulação da glicose pode culminar num grupo de fatores de risco denominado “síndrome metabólico”;
- 2) Os efeitos tóxicos decorrentes de níveis elevados de glicose no cérebro podem causar, lentamente, anormalidades estruturais e funcionais, referidas como “envelhecimento cerebral acelerado”;
- 3) A desregulação da glicose leva a alterações no metabolismo amilóide, havendo maior acumulação do péptido AB.

- Estilo de vida

A obesidade, principalmente se a sua distribuição for central, é um fator de risco para diabetes tipo 2 e outras alterações metabólicas (4). Cerca de 60 a 90% dos indivíduos com diabetes tipo 2 são obesos (55). Descobriu-se que a leptina, uma hormona responsável pela manutenção do peso e pela saciedade, poderá também ter um papel na regulação da cognição, crescimento axonal e sinaptogénese em regiões extrahipotalâmicas, induzir a neurogénese em regiões hipotalâmicas e reduzir a formação de AB. Logo, a diminuição de leptina na obesidade pode ter um papel no risco de desenvolvimento da DA (28).

Vários estudos têm revelado um aumento do risco de demência na presença de índice de massa corporal (IMC) elevado (4, 56, 57). Contudo, um estudo realizado com 13693 gémeos, com idades acima de 65 anos, indicou que o efeito do IMC na associação entre a diabetes e a demência, a existir, é mínimo. Uma possível explicação é que antes do aparecimento de sintomas da DA, há frequentemente perda de peso e, por isso, os efeitos da obesidade e diabetes tipo 2 podem ser subestimados (53). Pelas diferenças de resultados, a questão da obesidade como potenciadora de declínio cognitivo em diabéticos tipo 2 permanece em discussão (38).

Outro factor a considerar é a dislipidémia. Elevados níveis de colesterol total na meia-idade (45-65 anos) estão associados a um maior declínio cognitivo, o que não se verifica em idades mais avançadas (>65 anos) (57). Também as baixas concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL) no sangue estão associadas ao declínio cognitivo (38, 52).

Fumar é um factor de risco tanto para a diabetes tipo 2 como para a demência (5, 58). Um estudo realizado com 882 idosos sem demência, seguidos durante 8 anos, mostrou uma forte associação nas alterações da memória em fumadores diabéticos (59).

A hipertensão é uma comorbilidade frequente da diabetes tipo 2 e está associada a microangiopatia (8). No entanto, a hipertensão surge, num estudo de coorte, que envolveu diabéticos (n=225045) e não diabéticos (n=668070), seguidos durante 8 anos, como possivelmente protetora, explicável pela toma de terapias protetoras (estatinas e bloqueadores do canal de cálcio), o designado “efeito utilizador saudável”. Pacientes com declínio cognitivo podem estar menos dispostos a fazer múltiplas terapias, ou é menos provável a sua prescrição (5).

- Outros

O baixo rendimento económico dos indivíduos apresenta-se como um fator que predispõe a um maior risco de demência, pois encontra-se ligado a baixa literacia, deficiente controlo da diabetes e comportamentos de risco, como, por exemplo, fumar (5). A presença de depressão e o baixo nível escolar também surgem como fatores de risco (49). A imigração recente é um factor de baixo risco, provavelmente devido ao “efeito imigrante saudável” justificado pela realização de rastreios médicos, o estado saudável dos indivíduos que se propõem a imigrar e o seu retorno quando a saúde piora (5).

O risco de demência em portadores do alelo APOE-ε4 com diabetes é 4 vezes maior do que nos não diabéticos (43). A APOE é uma glicoproteína que faz o transporte de lipoproteínas para o cérebro e a libertação de colesterol (22). A expressão deste alelo está particularmente relacionada com a deposição de Aβ, e também reduz a proteção contra o stress oxidativo e causa disfunção colinérgica (43).

Tabela 1. Fatores de risco associados a maior incidência de declínio cognitivo em diabéticos

Factor de risco		Referência
Raça	Afro-americanos e os nativos americanos têm maior risco	(Mayeda et al., 2014)
Hipoglicémia	Indivíduos com registo de episódio severo têm 3x mais risco	(Ojo & Brooke, 2015)
Duração da diabetes e idade de aparecimento	Maior duração da doença e aparecimento na meia-idade associados a maior risco	(Rawlings et al., 2014)
Complicações diabéticas	Doenças microvasculares ou macrovasculares, complicações metabólicas e neuropatia	((Haroon et al., 2015, Exalto et al., 2013, Chiu et al., 2015).)
Pré-diabetes	Provoca declínio cognitivo e aumenta a velocidade de progressão da fase comprometimento cognitivo leve para demência	(Rawlings et al., 2014, Xu et al., 2010)
Estilo de vida	Dislipidémia e hábitos tabágicos associados a um maior risco	(Bruce et al., 2008; Kloppenborg et al., 2008; Haroon et al., 2015)
Outros	Baixo rendimento económico, baixo nível escolar, depressão e presença de APOE-ε4 aumentam o risco	(Haroon et al., 2015; Ahtiluoto et al., 2010)

Em indivíduos com diabetes tipo 2 a demência surge 2 a 5 anos mais cedo, comparativamente com os não diabéticos, devido ao comprometimento cognitivo causado pela diabetes ao longo do tempo e independentemente da idade. Estas ligeiras alterações aceleram o surgimento da demência (38).

Tendo em conta os pressupostos acima mencionados pode-se concluir que o incorreto controlo da diabetes e a presença de outros fatores de risco acelera o ritmo de aparecimento de alterações cognitivas. O aparecimento de danos vasculares pode ser silencioso (38), conseguindo ser detetado apenas através de técnicas de neuroimagem.

## II.C. Diagnóstico relativo à demência nos diabéticos

Ao investigar a associação entre a diabetes e o declínio cognitivo interessa perceber qual a localização e a função cerebral mais afetada.

De acordo com vários estudos realizados, as regiões que sofrem mais alterações são o lobo temporal, principalmente a sua zona medial, incluindo o hipocampo, e o lobo frontal, em particular as regiões pré-frontais (23, 60, 61).

Quanto às funções cognitivas, a maioria dos estudos menciona pior performance no processamento de informação, função executiva, memória visual e verbal e atenção (30, 59, 61-63). No *Rush Memory and Aging Project* (59) verificou-se que os idosos com diabetes tiveram piores resultados na memória semântica e na velocidade de percepção, o equivalente ao efeito de 6 a 14 anos de envelhecimento, comparativamente aos não diabéticos. A alteração da memória episódica, que normalmente é mais evidente e precocemente afetada na DA, não se verificou neste estudo, sendo um factor que favorece a DV nos diabéticos. Também a pré-diabetes tem um papel prejudicial na cognição, tal como é revelado por um estudo efetuado em 94 indivíduos, 38 sujeitos não diabéticos e com resistência à insulina e 54 sujeitos no grupo de controlo, entre os 45 e os 80 anos e sem demência, em que se observou uma diminuição da função executiva e défices na memória declarativa (64).

As alterações funcionais podem ser induzidas por alterações estruturais ou aparecer antes destas. As técnicas de neuroimagem têm sido úteis para o entendimento do impacto da diabetes no cérebro, estando a ser estudadas algumas alterações de relevo: atrofia, hiperdensidade, alterações vasculares e metabolismo da glicose. Constatou-se que há redução da conectividade funcional entre o hipocampo e outras regiões do cérebro (23).

- Atrofia

Há uma associação significativa entre a atrofia cerebral na DM e o declínio cognitivo, mesmo após ajuste com comorbilidades vasculares (23). Esta provoca redução do volume cerebral, em indivíduos diabéticos, de cerca de 0,5 a 2,0%, comparativamente com o grupo de controlo, o que equivale à redução resultante de 2 a 5 anos de envelhecimento cerebral. Esta perda equivale a 4,28 mL por cada 10 anos de diabetes. De referir ainda que uma maior gravidade da diabetes e uma maior duração desta está associada a diminuições mais acentuadas no volume cerebral (65).



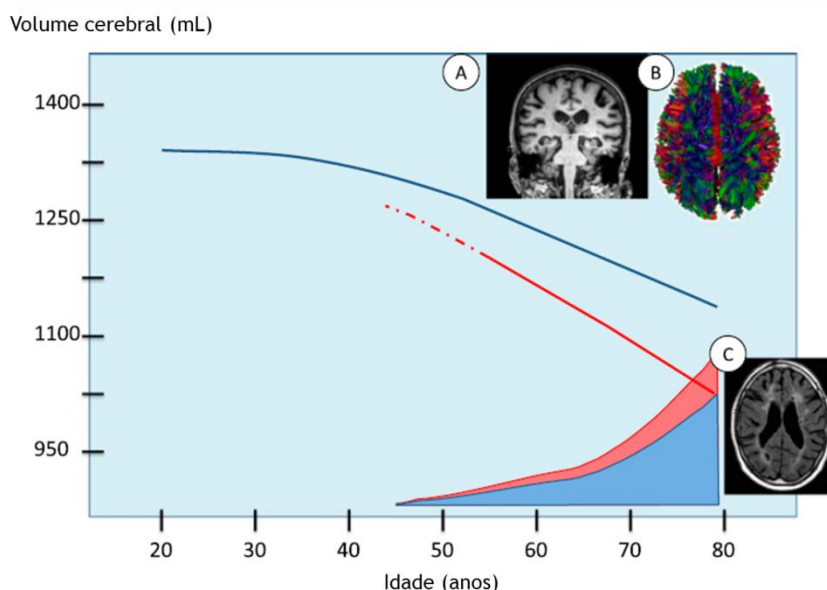


Figura 9. Relação entre o volume cerebral e a idade na população geral (linha azul) e em diabéticos tipo 2 (linha vermelha). O pontilhado na linha vermelha representa a fase pré-diabetes. As imagens simbolizam as principais alterações detetadas: na imagem A atrofia, na imagem B perda de conectividade e na imagem C doença microvascular (Adaptado, com permissão, de Biessels & Reijmer (63), *copyright*, 2016 pelo *Copyright Clearance Center, Inc*).

A atrofia reflete-se na expansão dos ventrículos, sugerindo que a mesma possa afetar mais a matéria cinzenta subcortical ou regiões de matéria branca (63). Porém, um outro estudo realizado com 614 indivíduos diabéticos tipo 2 com duração média da doença de 9,9 anos e com uma média de idades de 62 anos, refere que a atrofia não está relacionada com a perda de volume de massa branca, o que está de acordo com os resultados da metanálise de Bryan e colaboradores (65). Nos pacientes com atrofia foi registado um decréscimo cognitivo na velocidade de processamento da informação, atenção e função de execução. As alterações da memória estão relacionadas com a atrofia subcortical e periventricular (25, 62).

O hipocampo regula a aquisição e a consolidação de memórias, e o facto de esta zona do cérebro estar afetada na diabetes tipo 2 é indicativo do papel da insulina na memória. Um estudo realizado com 30 indivíduos saudáveis entre os 22 e os 32 anos concluiu que uma infusão de insulina a 15 mU/kg min por 360 min melhora significativamente a performance da memória e atenção (66). O grau de perda de volume do hipocampo é proporcional à atrofia global (62).

- Hiperdensidades

As hiperdensidades de matéria branca, também denominadas leucoarrose, são de natureza desconhecida (25). Estas estão relacionadas com alterações neurodegenerativas e vasculares (23). Os resultados de vários estudos contradizem-se quanto à sua relação com a associação entre diabetes e demência, não havendo acordo quanto ao aumento destas hiperdensidades

(62). Estas diferenças são explicadas pelas diferentes metodologias e variabilidade interindividual (23).

- Alterações vasculares

No âmbito da neuroimagem são realçados dois tipos de lesões: os enfartes lacunares e os microderrames (62, 63). As lesões vasculares são mais frequentes do que a atrofia, particularmente os enfartes lacunares. Estes últimos são 1,5 a 2 vezes mais frequentes em diabéticos que em não diabéticos. Uma metanálise comprovou a associação entre a diabetes e a demência com enfartes lacunares, também presente em indivíduos com síndrome metabólica, ou elevados níveis de glicose em jejum. Os enfartes lacunares estão relacionados com o decréscimo cognitivo na velocidade de processamento da informação, atenção e funções executivas (62).

No que concerne aos microderrames, o seu efeito não é considerável, não se podendo relacionar esta lesão com a associação diabetes e demência (62, 63).

- Metabolismo

Num estudo em que foi utilizada a Tomografia Por Emissão de Positrões com 18-fluodesoxiglucose (FDG-PET) mostrou-se que a resistência à insulina causa redução do metabolismo da glicose (60). Outros dois métodos permitem estimar o metabolismo da glicose: a medição do nível de glutamato e o cálculo do índice HOMA-IR.

O nível de glutamato está diretamente correlacionado com o metabolismo da glicose e a sua concentração está diminuída em regiões subcorticais (23). O HOMA-IR é um índice que pode ser usado na prática clínica para calcular a resistência periférica à insulina através dos níveis de glicose e de insulina basais. Um valor mais elevado do HOMA-IR, indicando uma maior resistência periférica à insulina, está associado a níveis mais baixos de metabolismo da glicose (60).

Em suma, os resultados ainda contraditórios da ressonância não a tornam um método de diagnóstico fiável e a utilidade de outras técnicas ainda está em fase de investigação (25). A neuroimagem permite detetar as alterações macroscópicas e funcionais, porém não permite compreender de forma completa os processos subjacentes. Para além disso, na diabetes, vários mecanismos se sobrepõem (3).

## II.D. Medidas farmacológicas

Têm sido propostos ao longo dos anos vários tratamentos para a DA que demonstraram serem eficazes apenas a curto prazo (13). A descoberta da resistência à insulina no cérebro estimulou a investigação dos efeitos dos vários fármacos utilizados na diabetes neste órgão. O objectivo é otimizar o tratamento da diabetes de modo a que seja menor o seu impacto na cognição.

### II.D.1. Metformina

A metformina é o fármaco mais usado no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (12). Pertence ao grupo das biguanidas e tem uma ação anti-hiperglicémica, diminuindo a absorção intestinal de glicose e a produção hepática de glicose e aumentando a sua entrada periférica nas células e consequentemente a sua utilização. Reduz o risco cardiovascular através da melhoria do perfil lipídico e não causa aumento de peso (12, 67).

Quanto ao seu efeito na função cognitiva, os estudos são contraditórios e o mecanismo ainda permanece desconhecido (68). Em modelos celulares e estudos em animais, demonstrou-se que a metformina tem efeito anti-inflamatório, anti-apoptótico e anti-oxidante, promove a neurogénese e diminui a fosforilação da proteína tau. Porém quanto à proteína AB, a sua produção aumenta para o dobro, pois a metformina estimula a expressão de BACE1 que desregula a  $\beta$ -secretase e também diminui o transporte de AB para fora do cérebro devido à diminuição dos níveis do transportador LRP1. Quanto à medição dos parâmetros da função cognitiva, alguns estudos revelam melhoria da memória e aprendizagem e outros negam essa melhoria apesar das alterações acima mencionadas (12).

Ao transpor a investigação para humanos, um estudo realizado com 40 pessoas divididas em 3 grupos (o primeiro toma metformina, ao segundo foi retirada metformina e o terceiro não toma) concluiu-se que no grupo que toma metformina há hipometabolismo no sistema da memória semântica, no hemisfério esquerdo, relacionado com motivação, processamento de recompensa, aprendizagem e tomada de decisões (67). Outros dois estudos revelam pior performance cognitiva associada com monoterapia de metformina (69, 70).

A vitamina B12 é essencial para a manutenção do sistema nervoso e verificou-se que há redução dos valores desta nos pacientes que tomam metformina e, em 30%, há deficiência desta vitamina. A toma de suplementação com vitamina B12 ou cálcio pode reverter esta interacção e atenuar o declínio cognitivo induzido pela metformina (69).

### II.D.2. Tiazilidinedionas

Também denominados agonistas dos recetores ativados por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR $\gamma$ ), as tiazilidinedionas atuam nos recetores nucleares de tecidos sensíveis à

insulina, afectando a transcrição de vários genes com consequente alteração do metabolismo de lípidos e glicose (24). O seu efeito sensibilizador da insulina e anti-inflamatório sugerem que possa diminuir o risco de ter doença de Alzheimer. Dois medicamentos deste grupo foram estudados quanto à sua função no cérebro, a pioglitazona e a rosiglitazona.

Relativamente à pioglitazona, apenas 18% deste fármaco atravessa a BHE. Há evidências que o referido fármaco aumenta a neurotoxicidade, enquanto um outro estudo sugere que este fármaco reverte a disfunção cerebrovascular, as alterações neurometabólicas, o stress oxidativo, a ativação glial e a desnervação colinérgica. Outros estudos ainda referem melhoria da aprendizagem, menos depósitos de A $\beta$  e tau e melhoria da plasticidade sináptica. Uma característica singular deste fármaco é que ele reduz a peroxidação lipídica induzida pelo ferro (12). Quando transposto para estudos em humanos, dois referiram melhoria da função cognitiva. Sato e colaboradores(71) também averiguaram melhoria cognitiva e funcional e aumento do fluxo sanguíneo no lobo parietal. A pioglitazona inclusive diminui o risco cardiovascular (70, 72). Como efeitos adversos são mencionados o risco de retenção de fluidos, fracturas e cancro da bexiga (68).

A rosiglitazona também tem baixa penetração na BHE e é activamente bombeada para fora do cérebro. Em estudos animais, mostrou-se ser benéfica para a memória e aprendizagem, com redução dos níveis IDE e A $\beta$ 42 e restauro do eixo HPA. Comparativamente à pioglitazona, a rosiglitazona induz biogénese mitocondrial neuronal e a utilização de glicose pelas células. Os estudos piloto referem melhoria da cognição com este tratamento, porém, ao passar para estudos clínicos em larga escala, não se verificou esta correlação. Acresce o facto de o uso deste fármaco estar interdito em vários países pois aumenta o risco cardiovascular (68).

### II.D.3. Agonistas GLP-1 e inibidores DPP-4

O peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) é uma incretina, secretada no intestino em resposta à ingestão de nutrientes, e que aumenta a libertação de insulina pancreática estimulada pela glicose, promove biossíntese de insulina nas células beta-pancreáticas, inibe a secreção de glucagon pelas células alfa-pancreáticas e desacelera o esvaziamento gástrico (12). Também é produzida no cérebro pelos neurónios autónomos do tronco cerebral e pela microglia cortical e hipocampal, tendo função neuroprotetora, promotora de neurogénese e potenciadora da sinalização da insulina (13). A sua produção no cérebro é regulada pelo sistema preproglucagon-hipotalmo-troncocerebral. Os neurónios preproglucagon, no tronco cerebral, recebem inputs sensoriais através dos nervos vagais que inervam o trato gastrointestinal. Assim, a GLP-1 regula a ingestão de comida, estimulando a síntese de péptidos anorexigénicos (55).

Os agonistas GLP-1 bloqueiam a resistência à insulina induzida por A $\beta$ , havendo redução dos défices cognitivos em modelos animais (13). Três deles estão a ser estudados: liraglutide, exendin-4, lixisenatide.

O liraglutide partilha 97% da sequência humana GLP-1. A sua ligação à albumina garante resistência à enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) cuja função é inativar a hormona, proteção da clearance renal e formação de heptâmetros estáveis (55). Estudos em ratos indicam que este fármaco reduz os biomarcadores da doença de Alzheimer, protege dos efeitos de AB, prevenindo danos na memória. Preserva a funcionalidade das sinapses do hipocampo e a plasticidade sináptica. De notar que, quando testado em ratos em que a doença estava num estado mais avançado, o fármaco conseguiu reduzir a perda sináptica, reverter a perda de memória, reduzir a placa amiloide e a inflamação crónica (73). Um estudo em particular menciona que a liraglutide aumenta a diferenciação de neuroblastos, no entanto, é necessária administração crónica para possibilitar a diferenciação em neurónios maduros (74). Para além dos seus efeitos benéficos na cognição, este fármaco reduz a pressão arterial sistólica, melhora o perfil lipídico e reduz os biomarcadores de risco cardíaco (55).

O exendin-4 partilha 53% da estrutura GLP-1. Ele é mais imunogénico que a liraglutide, tem uma meia-vida significativamente menor e também reduz os níveis de AB. Ao trocar de exenatide para liraglutide, os pacientes acentuam ainda mais a melhoria de parâmetros. A sua excreção renal torna o fármaco não aconselhável para pessoas com disfunção renal ou hepática (55, 73).

O lixisenatide tem uma biodisponibilidade alta, maior do que a do liraglutide, pois não está ligado a ácidos gordos. A redução da potenciação a longo prazo só pode ser prevenida com a administração crónica, tal como com a liraglutide. Os défices de memória nos ratos foram revertidos após 10 semanas de tratamento. Este fármaco reduz os níveis de AB e a ativação de microglia (75). Através da ativação da via PI3k-Akt e da inibição de GSK-3 $\beta$  este fármaco protege dos efeitos de AB (76).

Estes agonistas são injetados por via subcutânea e são bem tolerados. Uma vantagem importante é que eles não afetam diretamente os níveis de açúcar no sangue e podem ser dados a pessoas sem diabetes (75). Vários ensaios clínicos estão a ser realizados para comprovar os efeitos benéficos e avaliar a possibilidade de usar estes fármacos no tratamento da doença de Alzheimer.

Os inibidores DPP-4 (sitagliptina, saxagliptina e vildagliptina) competem com DPP-4, evitando a inativação de GLP-1 e aumentando os seus níveis no sangue. Não alteram o peso, não afetam o esvaziamento gástrico e têm menos efeitos cardiovasculares positivos comparativamente com os agonistas GLP-1 (55). No laboratório, estes fármacos demonstram ter efeitos positivos na memória (12). Contudo, estes inibidores necessitam de mais investigação empírica, estando agora a prevalecer a aposta nos agonistas GLP-1.

#### II.D.4. Insulina nasal

A descoberta da semelhança da base patológica do Alzheimer e da diabetes, demonstrando-se no cérebro o padrão de resistência à insulina, suscitou o estudo da melhor maneira de a insulina atravessar a BHE. A administração por via nasal da insulina foi selecionada pelo

National Institute of Health (NIH), nos Estados Unidos da América, como uma das terapêuticas a receber financiamento pelo plano nacional da doença de Alzheimer.

A insulina cursa pela via neural trigeminal, ao entrar na mucosa nasal segue pelas células recetoras olfativas até chegar ao bulbo olfativo, alastrando-se para várias zonas do cérebro. Atinge concentrações relevantes no CSF 30 a 40 minutos após administração e não afeta os níveis periféricos de glicose (77).

Ensaio clínicos demonstram que a insulina administrada por via nasal a pacientes com défices cognitivos melhora a memória e a função metabólica. Há um aumento na clearance de péptido amiloide, inibição das cinases que fosforilam tau, ativação das vias relacionadas com a função sináptica e plasticidade neuronal, e manutenção da função colinérgica e do citoesqueleto dos neurónios. De salientar, a evidência empírica de que a insulina tem um poder anorexigénico em indivíduos normais.

O estudo de Craft e colaboradores(78) revela que a dose 20 unidades internacionais (UI) insulina melhora a memória e ambas as doses (20UI e 40UI) preservaram a capacidade de executar funções diárias. Dois meses após cessar o tratamento com insulina nasal, mantiveram-se os seus benefícios. Reger e colaboradores(79) também afirmam que ocorre um pico da dose-resposta às 20 UI. Com uma única administração há um efeito benéfico agudo na memória verbal. Os pacientes com alelo APOE-e4 positivo têm piores respostas.

Este fármaco é considerado seguro e a sua administração não causa irritação nasal, nem destrói o epitélio olfativo (77). Para o seu uso ser alargado, há algumas questões a ser resolvidas. A dose administrada pelo sistema olfativo é imprecisa, tendo o produto de ser otimizado para uma terapêutica consistente. Há nanopartículas a ser estudadas para dar mais estabilidade, regular a libertação do fármaco e aumentar a sua absorção, dado que a insulina é mal absorvida pela mucosa nasal devido ao seu grande tamanho, natureza hidrofílica e baixa permeabilidade nas membranas. Outra dificuldade a ser contornada está ligada ao facto de o uso crónico de insulina nasal levar a perda da permeabilidade nasal reversível com a cessação da terapêutica (80).

Quanto aos efeitos adversos, salienta-se a possibilidade de hipoglicémia e pressão arterial elevada. Um dos motivos que justificam a necessidade de uma dose regulada tem a ver com os danos que os níveis elevados de insulina podem causar no SNC. O uso crónico pode estimular a proliferação de células neoplásicas (80). O desenvolvimento de mais investigação sobre este fármaco é considerado essencial para averiguar a possibilidade da sua introdução no mercado como futura terapêutica para o Alzheimer.

## II.E. Prevenção

Em termos de prevenção não farmacológica há medidas já conhecidas para o Alzheimer e outras que se descobriu terem um papel na diminuição do risco de demência associada à diabetes. É necessário manter um estilo de vida saudável na fase adulta para reduzir o risco de demência mais tarde(53).

- Dieta equilibrada

Constatou-se que as pessoas que fazem uma dieta mediterrânea têm menos probabilidade de ter declínio cognitivo(81). Restringir o consumo de gorduras saturadas que se encontram nos laticínios e carnes, bem como das gorduras trans presentes em vários produtos embalados snack diminui o risco de diabetes e demência (82). A dieta deve ser rica em gorduras polinsaturadas e ácidos gordos ómega 3 (30). Omega 3 neutraliza ERO, reduz formação ABPP-AB e aumenta a formação sináptica e plasticidade neuronal. A sua forma DHA está presente nos neurónios, podendo ser obtida a partir de oily fish (3).

Substituindo as carnes e os produtos lácteos deve-se optar por ingerir mais vegetais, legumes, frutas e cereais integrais. Este género de alimentos são muitas vezes ricos em vários tipos de vitamina B, importantes para a função neurológica. De salientar o ácido fólico presente nos brócolos, couve, espinafres, feijão, ervilhas e citrinos, e a vitamina B6 presente em vegetais verdes, feijão, cereais integrais, bananas, nozes e batata-doce (82).

A vitamina E tem propriedades antioxidantes, modula a sinalização e reforça a síntese de neurotransmissores e a plasticidade neuronal. Porém, a associação do uso de vitaminas com a performance cognitiva é fraca segundo dados epidemiológicos (3). A melhor fonte de vitamina E é a alimentar. Esta vitamina em grande quantidade em sementes, nozes e óleos. Também pode ser obtida a partir de manga, papaia, abacate, tomate, pimento vermelho, vegetais e cereais integrais (82).

Os polifenóis demonstraram ser neuroprotetores e há 3 tipos principais: resveratrol, epigallocatequina-3-galato (EGCG) e curcumina. Resveratrol é um polifenol natural presente em abundância no vinho tinto que é antioxidante, tem um efeito citoprotetor, reduz os níveis de ABPP-AB, é um quelante de metal e protege o cérebro do stress oxidativo. EGCG está em grande quantidade no chá verde e reduz gliconeogénese e a expressão do gene da sua enzima, reduz os níveis de ABPP-AB, também funciona como quelante e promove a estabilização mitocondrial. A curcumina é um polifenol amarelo presente no açafrão que atua como antidiabético, antioxidante, anti-lipidémico e anti-inflamatório. Aumenta o uptake de glicose, a sensibilidade à insulina e a secreção de insulina pelas células pancreáticas (3).

- Estilo de vida

A restrição calórica com perda de peso é uma medida bem estabelecida para aumentar a sensibilidade à insulina (3). Deve-se incluir na rotina semanal caminhadas a passo rápido com duração de 40 minutos, três vezes por semana (82).

- Suplementos

O crómio aumenta a sensibilidade à insulina, baixa os níveis de glicose, triglicéridos e LDL, aumenta o HDL e reduz o apetite. No dia-a-dia as fontes alimentares têm baixa quantidade de crómio e as suas formas presentes na dieta são pouco absorvidas. De notar que com aumento da idade diminuem os níveis de crómio no plasma. Assim, a suplementação com crómio pode melhorar a performance cognitiva, reduzir o risco de doença cardiovascular, promover a perda de peso e ajudar ao controlo da diabetes (3). Mais estudos deverão ser realizados para comprovar o seu benefício (83).

Uma revisão sistemática de vários ensaios clínicos demonstrou não haver benefício da suplementação com ácidos gordos ómega 3, vitaminas E ou B em indivíduos idosos saudáveis (83). A vitamina B12 é essencial para o sistema nervoso e pode ser obtida a partir de suplementos ou comida fortificada como cereais de pequeno-almoço e leites vegetais. Na dieta alimentar está presente na carne e produtos lácteos, mas a sua absorção por vezes é limitada. Isto acontece nos indivíduos com mais de 50 anos, a tomar certas medicações como a metformina e inibidores da bomba de prótons, os que foram submetidos a cirurgia gastrointestinal, ou os que têm doença de Crohn, ou doença celíaca. Nestas circunstâncias, e em indivíduos vegetarianos, deve ser recomendada a toma de suplementação e devem ser vigiados regularmente os níveis desta vitamina (82).

Os iões de metais de transição como o alumínio, o ferro, o zinco e o cobre são neurotóxicos (3). Ao tomar suplementos multivitamínicos, é importante escolher aqueles sem ferro e cobre, pois por vezes os suplementos contêm estes elementos em doses acima do recomendado. A toma de suplementos de ferro deve ser realizada apenas quando prescrita pelo médico. Igualmente relevante é minimizar a exposição ao alumínio, particularmente evitando o consumo de antiácidos e o fermento em pó, bem como o uso de utensílios de cozinha compostos por alumínio (82).

- Controlo da diabetes

Os diabéticos devem ser alertados, desde o início, para realizarem uma boa auto-gestão da doença, evitando as complicações agudas como a hipoglicémia e a hiperglicémia, controlando as associações entre a dieta alimentar, o exercício físico e a medicação e monitorizando a glicose e a TA (1). O período crítico para iniciar os tratamentos, diminuindo a resistência à insulina periférica e, assim, mantendo a função cognitiva, é em indivíduos de meia-idade entre os 55 e os 65 anos (60).

É necessário identificar as várias comorbilidades, doenças cardiovasculares e complicações diabéticas, tal como a vulnerabilidade para a hipoglicémia, avaliar o risco de interações medicamentosas e considerar se o doente sozinho consegue controlar a diabetes. Ter em atenção que o controlo da glicose em pacientes vulneráveis deve ser menos rigoroso do que em pacientes saudáveis mais novos, devendo ser balanceado o risco de hipoglicémia. Se o indivíduo apresentar mau estado geral de saúde e viver em situação de dependência ou isolamento social, o limite preferível da hemoglobina glicada (HbA1c) é menor que 9%; se o



indivíduo for vulnerável e revelar algumas limitações funcionais o limite é menor que 8%; se o indivíduo for saudável o limite é menor que 7% (34). Verificou-se num estudo do *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes- Memory in Diabetes (ACCORD-MIND)*(84) efetuado com 2977 indivíduos com diabetes tipo 2 e idades compreendidas entre os 55 e os 80 anos, que os indivíduos com intenso controlo glicémico após 40 meses tinham menor taxa de atrofia nos exames de ressonância comparativamente com aqueles com terapia standard, mas esta melhoria não era acompanhada de melhoria na função cognitiva. Quanto à tensão arterial (TA), num estudo com 2977 indivíduos diabéticos tipo 2 com idade média 62 anos, sem evidência de declínio cognitivo ou demência e níveis HbA1c <7,5%, o intenso controlo em pacientes diabéticos (TA sistólica <120 mmHg) acarretou uma taxa mais acelerada de atrofia comparativamente com o grupo com tratamento standard (<140 mmHg)(85). De referir ainda que o tratamento com estatinas revelou não ser benéfico na prevenção da demência em idosos (3).

Tabela 2. Recomendações para a redução do risco de declínio cognitivo em diabéticos

Recomendações	Referência	
<b>Dieta equilibrada</b>	Optar por gorduras polinsaturadas e ácidos gordos ómega 3 Reduzir o consumo de carnes e os produtos lácteos Ingerir mais vegetais, legumes, frutas e cereais integrais. Vitamina E em grande quantidade em sementes, nozes e óleos. Ingestão de polifenóis (vinho tinto, chá verde e açafrão)	(Morley et al., 2015; Barnard et al., 2014; Walker & Harrison, 2015; de la Monte, 2012)
<b>Estilo de vida</b>	Perda de peso Realização regular de exercício físico (eg. caminhadas a passo rápido com duração de 40 minutos, três vezes por semana)	(de la Monte, 2012; Barnard et al., 2014)
<b>Suplementos</b>	Vitamina B12 em indivíduos com risco de défice Optar por suplementos multivitamínicos sem ferro e cobre	(de la Monte, 2012; Barnard et al., 2014)
<b>Controlo da diabetes</b>	Bom controlo da diabetes, evitando complicações agudas. Controlo de outros fatores de risco Não se revelou benéfico para a função cognitiva haver um intenso controlo da diabetes e da TA.	(Ojo & Brooke, 2015; Bordier et al., 2014; Biessels & Reijmer, 2014)

## II.F. Vigilância da função cognitiva

Nas últimas décadas, o *Mini Mental State Examination* (MMSE) tem sido o exame mais comumente utilizado para o diagnóstico da demência na prática clínica. É uma ferramenta simples e de fácil compreensão, mas os seus resultados são influenciados pelo grau de escolaridade e pela idade (86). Este teste avalia várias capacidades, como a orientação, a memória, o cálculo e a linguagem, com apenas 1 ponto em 30 para a capacidade visuoespacial, sendo assim insensível para a função executiva (87). O MMSE tem boa especificidade mas baixa sensibilidade, particularmente para o comprometimento cognitivo leve (87-89).

Todavia, existe um teste mais completo que permite detetar comprometimento cognitivo leve, o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). Num estudo realizado com 277 indivíduos divididos em 3 grupos (DCL, demência não severa e saudáveis), este teste revelou uma sensibilidade de 90% para o comprometimento cognitivo leve, comparativamente à sensibilidade de 18% do MMSE para esta mesma alteração. Quanto à demência não severa, o MMSE tem uma sensibilidade de 78% e o MoCA 100% (90). Este teste é realizado em cerca de 15 minutos e avalia com maior acuidade a função executiva, a linguagem, a memória e o processamento visuoespacial complexo (87).

O MoCA tem um valor máximo de 30 pontos. Num estudo realizado com 136 indivíduos idosos, com o 4º ano de escolaridade ou mais, divididos em 3 grupos (saudáveis, DCL e DA), o resultado médio dos indivíduos saudáveis foi de 27, o dos indivíduos com DCL foi de 23 e o dos indivíduos com demência foi de 18 pontos (91).

Seguindo as orientações deste teste, poder-se-ão usar os seguintes intervalos de valores para fazer a distinção dos vários graus de função cognitiva:

- > 26 função cognitiva normal
- 18-26 comprometimento cognitivo leve
- 10-17 declínio cognitivo moderado
- ≤9 declínio cognitivo severo

De referir que esta categorização não é exata, podendo haver sobreposição de categorias. Segundo Nasreddine e colaboradores(90), a média dos resultados em indivíduos com comprometimento cognitivo leve varia entre 19 e 25 pontos e a dos indivíduos com DA moderada varia entre 11 e 21 pontos. Caso o grau de escolaridade seja equivalente ao 12º ano ou inferior, deverá ser somado um ponto ao total obtido.

Para a vigilância do estado cognitivo em diabéticos tipo 2 é sugerida a realização do MoCA, pela sua maior acuidade na avaliação cognitiva e pela deteção de DCL, a fase precursora de demência. Um estudo realizado com 1082 indivíduos com mais de 60 anos elegeu este teste como ferramenta de diagnóstico de comprometimento cognitivo no âmbito dos cuidados de saúde primários (92). No entanto, deverá haver um critério para determinar a quem aplicar o teste. Neste sentido, é aqui apresentado um algoritmo de diagnóstico de declínio cognitivo em diabéticos tipo 2 de fácil aplicação na prática clínica (Figura 10).

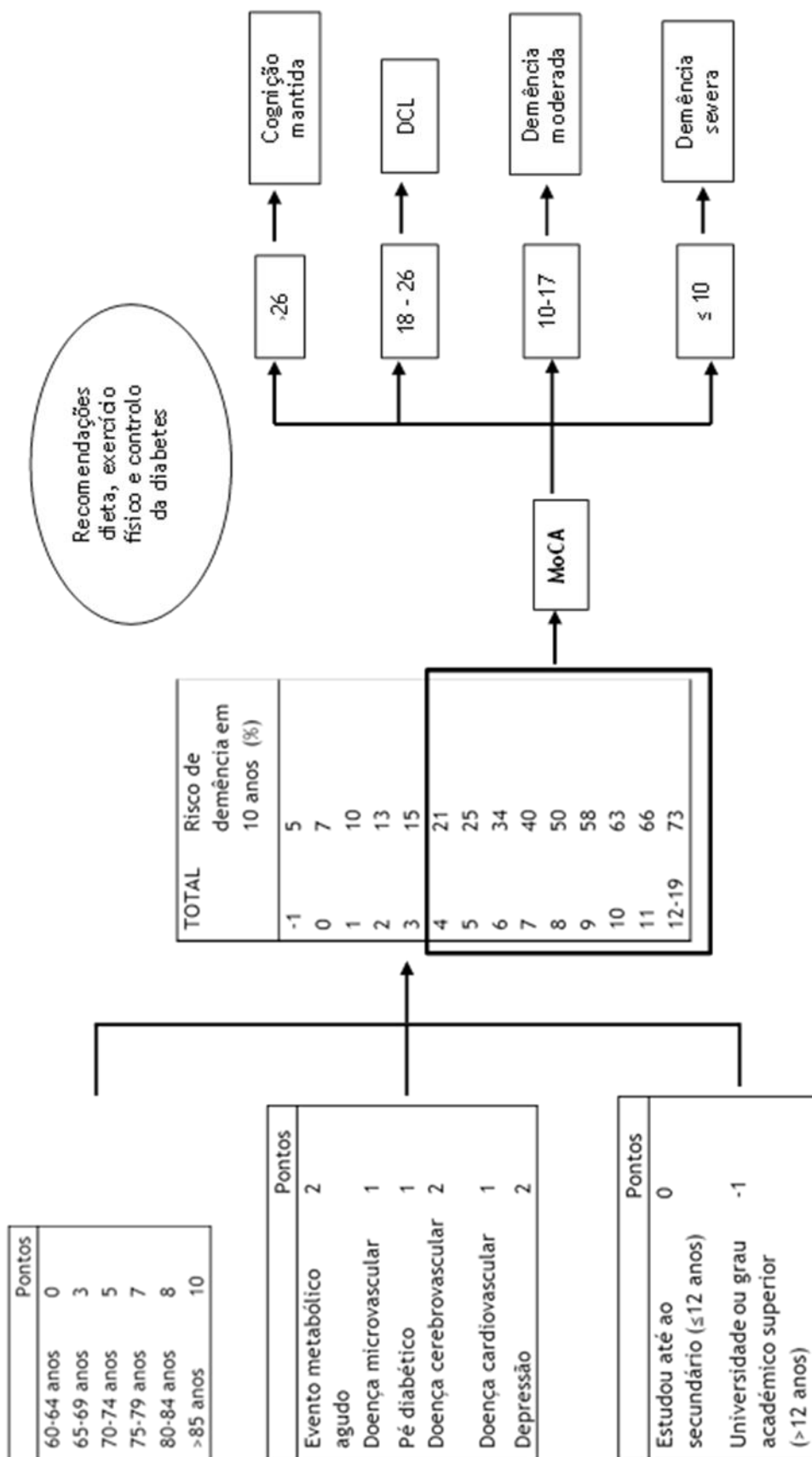


Figura 10. Algoritmo de diagnóstico de declínio cognitivo em diabéticos (Adaptado, com permissão, de Exalto et al.(47), copyright, 2016 pelo Copyright Clearance Center, Inc)

Nos cuidados de saúde primários, entre 27 a 81% dos pacientes têm comprometimento cognitivo não diagnosticado. Dois motivos podem parcialmente explicar este facto: o tempo que demora a realização do teste conjuntamente com o aconselhamento e o estigma provocado pelo diagnóstico da doença (93).

Detetar o declínio cognitivo em diabéticos, embora limitado pelos escassos tratamentos existentes, tem vantagens para o indivíduo. O diagnóstico precoce de demência pode prevenir idas à urgência e hospitalizações que podem agravar o estado global de saúde do sujeito. Possibilita também um melhor acompanhamento médico e uma vigilância mais apertada das comorbilidades e da sua evolução. Deverá ser dada atenção à segurança do indivíduo, particularmente à sua capacidade para conduzir, controlar a medicação ou lidar com objetos perigosos. Se diagnosticado numa fase precoce, o indivíduo poderá fazer planos a longo prazo para os seus cuidados e delegação de responsabilidades.

O algoritmo apresentado utiliza como critério de selecção dos diabéticos tipo 2 que devem realizar o MoCA um método de cálculo criado por Exalto e colaboradores(49). Como ilustra a Figura 10, a idade, o grau de escolaridade e os antecedentes pessoais são fatores a ter em conta na estimativa do risco de demência em 10 anos. Os pontos atribuídos às categorias são diferentes, tendo uma maior influência no cálculo a idade. O grau de escolaridade, caso seja superior ao 12ºano, permite retirar um ponto. Os antecedentes pessoais que têm mais peso são os eventos metabólicos agudos, a doença cerebrovascular e a depressão.

Se a soma respeitante aos dados do indivíduo for correspondente a quatro ou mais pontos deverá ser realizado o teste. A escolha deste valor de referência tem subjacente a análise do Gráfico 1, em que no eixo das abcissas temos os pontos obtidos e no eixo das ordenadas temos o risco respetivo. Podemos facilmente perceber que a curva exponencial tem como ponto de inflexão o valor 4,5, indicando uma maior subida do risco a partir deste valor (Gráfico 1).

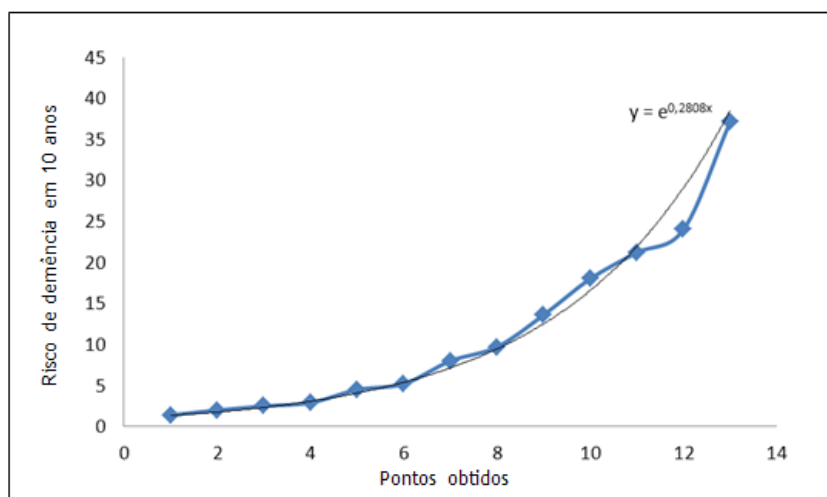


Figura 11. Relação entre o risco de demência em 10 anos e os pontos obtidos através do MoCA

Exemplificando a aplicação do algoritmo: um indivíduo diabético, com idade compreendida entre os 65 e os 69 anos à partida tem 3 pontos sem considerar os outros fatores; se tiver pé

diabético e como nível de escolaridade o 9ºano, totaliza 4 pontos, estando indicada a realização do teste MoCA.

O presente algoritmo pode ser aplicado a indivíduos com mais de 60 anos numa consulta de rotina da diabetes e poderá ser repetido quando há queixas do próprio ou de familiares. Um artigo publicado após a reunião de um painel de 23 peritos na área da demência sugeriu a realização de um teste cognitivo pelo menos uma vez por ano, depois dos 70 anos (81). Muitas vezes as queixas de declínio cognitivo partem dos familiares e o diagnóstico com posterior aconselhamento permitirá ajudar quem acompanha o idoso e esclarecer algumas dúvidas. Deverá também ser encorajada a procura de grupos e serviços de apoio.

Independentemente do resultado, este algoritmo é uma boa forma de reforçar as recomendações de uma dieta equilibrada, de realização regular de exercício físico e de uma correta vigilância da diabetes, alertando o indivíduo para esta doença como fator de risco para o declínio cognitivo. Poderá, em particular, ser recomendada a realização de atividades que estimulem a cognição, por exemplo, dançar (81).

Ao revelar um determinado diagnóstico, deverá ser assegurada a sua compreensão pelo indivíduo e família e excluídas possíveis causas de demência reversível. No caso de se diagnosticar DCL, como ainda não há medidas eficazes de tratamento, nem que impeçam a sua progressão para demência, poderá optar-se pelas medidas de prevenção acima mencionadas e por se fazer uma avaliação mais regular da função cognitiva. Nos casos de demência moderada ou severa deve ser ponderado o encaminhamento dos pacientes para um neurologista, com vista a um adequado acompanhamento.

Aos profissionais de saúde cabe a função de desmistificar os receios e o estigma associados à demência e promover comportamentos saudáveis para a sua prevenção. A este propósito Morley e colaboradores(81) referem que é de mais fácil aceitação o conceito “saúde cognitiva” ao abordar a população do que mencionar declínio cognitivo.

### III. Conclusão

O declínio cognitivo é um processo fisiológico associado ao envelhecimento, mas que pode ser acelerado por diversas patologias. Neste caso, o declínio pode afetar a capacidade funcional do indivíduo e ocasionar um incorreto controlo das doenças, originando um ciclo vicioso que culmina com um pior estado geral de saúde. Com a esperança média de vida a subir, aumentou o número de indivíduos com demência, tendo sido identificados possíveis fatores de risco.

A descoberta da diabetes como fator de risco para o declínio cognitivo trouxe novidades ao campo da demência, particularmente a diminuição de insulina no LCR em pacientes com DA. Indivíduos diabéticos tipo 2 têm um risco acrescido de demência, cerca de duas vezes maior do que a população geral (24). Mesmo a presença de níveis elevados de açúcar no sangue, sem diagnóstico de diabetes, favorece o declínio cognitivo. A resistência à insulina no cérebro levantou a hipótese da DA como “diabetes “tipo 3”. Porém, este conceito revelou não ser correto e permanece incógnita a existência de um tipo específico de demência relacionado com a diabetes. A diabetes tanto aumenta o risco de demência vascular como da doença de Alzheimer, atuando num processo duplo, vascular e neurodegenerativo.

Este risco não é igual para todos os diabéticos, havendo vários parâmetros que podem potenciar esta associação: raça (afro-americanos e nativos americanos), eventos metabólicos agudos (hiperglicémia e hipoglicémia), idade de aparecimento (meia-idade), presença de complicações diabéticas (doença microvascular, doença macrovascular, neuropatia), obesidade, hábitos tabágicos, hipertensão arterial, baixo nível socioeconómico, baixo grau de escolaridade, depressão e presença do alelo APOE-ε4.

No cérebro, o lobo temporal medial e o frontal são as zonas mais afetadas. Verifica-se uma pior performance na velocidade de processamento de informação, função executiva, memória visual e verbal e atenção. Comparando com indivíduos da mesma idade, os diabéticos têm menor volume cerebral, sendo a atrofia equivalente a cerca de 2 a 5 anos de envelhecimento. Os dados da neuroimagem revelam que estão presentes no cérebro alterações características da demência vascular subcortical isquémica (hiperdensidades da matéria branca e enfartes lacunares). Um maior valor no índice HOMA-IR está correlacionado com um nível de metabolismo da glicose mais baixo. Porém, não é recomendado o uso destas técnicas como método de diagnóstico pelo custo e divergência de resultados.

A maior parte da insulina do cérebro é produzida localmente e esta hormona é importante para um bom funcionamento cognitivo. A resistência à insulina periférica e os níveis elevados de açúcar no sangue têm reflexo neste órgão. Vários estudos bioquímicos permitiram compreender melhor as alterações causadas pela diabetes (vasculares, inflamatórias, derivadas da resistência à insulina, ligadas aos marcadores da DA, metabólicas e hormonais). De salientar que não há um mecanismo único que possa explicar esta associação, havendo uma sinergia de diferentes mecanismos.

O aumento dos fatores pró-aterogénicos e a vasoconstrição favorecem os danos micro e macrovasculares. Um dos exemplos disto é a diminuição do NO que tem uma função protectora dos vasos e vasodilatadora. Adicionalmente, há redução do fluxo sanguíneo cerebral que aumenta o risco de isquemia. Os danos vasculares interligam-se com as alterações inflamatórias ao permitirem a entrada de mais citocinas no cérebro.

A diabetes é uma patologia que, por si, induz uma maior produção de citocinas. Estas danificam a BHE e estimulam a sua produção cerebral. Há também um aumento das ERO, que originam stress oxidativo e danificam directa e indirectamente as células neuronais. O cérebro é uma estrutura sensível ao stress oxidativo e o descontrolo de glicose aumenta este tipo de stress.

A hiperglicémia, através do aumento do metabolismo da glicose, promove as alterações vasculares e inflamatórias, particularmente pelas vias catabólicas secundárias. A principal fonte energética do cérebro é a glicose, daí que também os episódios de hipoglicémia promovam a morte neuronal quer durante o episódio quer aquando da reperfusão de glicose.

Como acontece nos restantes órgãos, há resistência à insulina no cérebro, gerando uma hiperinsulinémia compensatória. A hiperinsulinémia crónica, ao invés de ser benéfica, leva à diminuição da quantidade de receptores de insulina. Quanto aos receptores remanescentes, há fosforilação da proteína de ligação ao receptor com consequente estimulação da via MAPK que desencadeia os danos vasculares. Simultaneamente, há inibição da via Akt que faz aumentar a apoptose e a lipólise e diminui a produção de NO e a translocação de recetores de glicose necessários para a entrada de glicose nas células neuronais.

No que concerne ao processo neurodegenerativo, há aumento dos marcadores da DA, oligómeros AB e proteína tau. A resistência à insulina estimula a formação de AB pelo aumento da enzima BACE1 e diminui a clearance dos mesmos. Os oligómeros AB e a sinalização da insulina alterada causam disfunção mitocondrial, aumentando o stress oxidativo e o acúmulo de AB. A estimulação das células microgliais pelos oligómeros AB conduz à perda de sinapses. A fosforilação da proteína tau decorre da ação de GSK-3B, que aumenta pela inibição da via Akt, juntamente com outros fatores.

Contribuindo para estas alterações, temos o cortisol e o BDNF. O aumento dos níveis de cortisol, por ativação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal, está associado a pior performance cognitiva. Já os níveis reduzidos de BDNF nos diabéticos têm um efeito negativo na memória e na regulação dos níveis de glicose.

A conjugação dos vários mecanismos referidos conduz, lentamente, à perda de capacidades cognitivas. A desregulação do metabolismo da glicose no cérebro levou à hipótese de prevenir o declínio cognitivo através da administração de anti-diabéticos. A via de administração nasal de insulina tem sido investigada como forma de colmatar o défice de insulina no cérebro. Contudo, ainda não foi aprovado o seu uso e quanto a outros fármacos, é necessário mais evidências do seu benefício. A metformina apresenta resultados inconsistentes na cognição, não estando comprovado o seu benefício. As tiazilidinedionas devido aos seus efeitos adversos

são menos utilizadas, tendendo a prevalecer a aposta em ensaios clínicos com agonistas GLP-1 e a insulina nasal.

Na atualidade, prevenir o declínio cognitivo passa pelo correto controlo da diabetes e de outros factores de risco, por uma dieta saudável e um estilo de vida mais ativo. A dieta deve ser rica em vegetais, legumes, frutas e cereais integrais, aliada a um reduzido consumo de gorduras saturadas e preferência pelo consumo de gorduras polinsaturadas e ácidos gordos ómega 3. A vitamina E, as vitaminas B e os polifenóis têm efeitos benéficos no sistema nervoso e podem ser adquiridos através de uma alimentação variada e saudável. Os polifenóis estão presentes no vinho tinto, chá verde e açafrão. A prática regular de exercício físico, não só ajuda à perda de peso, como também a um melhor controlo da diabetes. É importante identificar os indivíduos com absorção limitada de vitamina B12 e ponderar a suplementação. De igual modo, deve-se alertar para o risco da toma de suplementos multivitamínicos com doses de ferro e cobre acima do recomendado e para a redução da exposição ao alumínio.

Diagnosticar precocemente a diabetes e controlar a HbA1c reduz a incidência de eventos metabólicos agudos e das complicações diabéticas. Este controlo deve ser ponderado, pois demonstrou-se que o intenso controlo glicémico e da TA não traz benefícios na cognição. Os estudos das estatinas são contraditórios, não sendo recomendada a sua prescrição (3).

Tendo em vista um efectivo aconselhamento e acompanhamento dos indivíduos diabéticos é apresentado um algoritmo de diagnóstico da demência. Este pode ser aplicado pelo médico que regularmente acompanha o indivíduo, a partir de dados da história clínica, nomeadamente, idade, grau de escolaridade e alguns fatores de risco envolvidos na diabetes. Indivíduos com mais de 4 pontos têm um risco de cerca de 20% de desenvolver de demência nos próximos 10 anos e devem realizar um teste específico (e.g., MoCA).

O médico tem um papel de cuidador, demonstrando, como referido por Hipócrates, “Curar algumas vezes, aliviar muitas vezes, consolar sempre”. Nos idosos, um grupo particularmente vulnerável, preservar a sua capacidade de realizar as atividades da vida diária revela-se imperativo para a sua qualidade de vida. Apesar da terapêutica para a demência ser ainda limitada é vantajoso atuar na sua prevenção, promovendo a conservação do corpo e da mente.



## IV. Perspetivas futuras

O estudo da associação entre a diabetes e a demência reveste-se de grande importância na actualidade e prevê-se que continue a ser uma área prioritária. A nível dos mecanismos envolvidos, têm sido feitas descobertas, nomeadamente a presença de alterações inflamatórias e de sinalização da insulina que podem levar à identificação de novos biomarcadores.

A combinação de vários mecanismos e alterações macroscópicas, aliada à variabilidade interpessoal, dificulta a caracterização desta associação. Neste sentido, futuras investigações na área da neuroimagem são pertinentes. Estas técnicas ainda são limitadas para o diagnóstico de demência, sendo que, actualmente, o mesmo advém de métodos indirectos, como os testes de cognição. Combinar estes testes com os dados da história clínica, tal como é ilustrado no algoritmo, confere maior credibilidade ao resultado.

No âmbito dos tratamentos para a demência, ainda não foi disponibilizado um medicamento eficaz. Se se comprovar que alguns fármacos para a diabetes têm um efeito benéfico na cognição, poderão surgir novas *guidelines* de tratamento. No caso da insulina nasal, a sua administração deverá ser optimizada para poder ser prescrita com segurança em pacientes com demência, necessitando de mais ensaios clínicos.

Investigação adicional poderá ainda clarificar o impacto das medidas de prevenção na redução de declínio cognitivo em diabéticos, incluindo o efeito da introdução de certos suplementos na dieta.

## Referências

1. Ojo O, Brooke J. Evaluating the Association between Diabetes, Cognitive Decline and Dementia. *International journal of environmental research and public health*. 2015;12(7):8281-94.
2. Wang J, Gong B, Zhao W, Tang C, Varghese M, Nguyen T, et al. Epigenetic mechanisms linking diabetes and synaptic impairments. *Diabetes*. 2014;63(2):645-54.
3. de la Monte SM. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer research*. 2012;9(1):35-66.
4. Haan MN. Therapy Insight: type 2 diabetes mellitus and the risk of late-onset Alzheimer's disease. *Nature clinical practice Neurology*. 2006;2(3):159-66.
5. Haroon NN, Austin PC, Shah BR, Wu J, Gill SS, Booth GL. Risk of dementia in seniors with newly diagnosed diabetes: a population-based study. *Diabetes care*. 2015;38(10):1868-75.
6. Sebastiao I, Candeias E, Santos MS, de Oliveira CR, Moreira PI, Duarte AI. Insulin as a Bridge between Type 2 Diabetes and Alzheimer Disease - How Anti-Diabetics Could be a Solution for Dementia. *Frontiers in endocrinology*. 2014;5:110.
7. Akter K, Lanza EA, Martin SA, Myronyuk N, Rua M, Raffa RB. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? *British journal of clinical pharmacology*. 2011;71(3):365-76.
8. Strachan MW, Reynolds RM, Frier BM, Mitchell RJ, Price JF. The relationship between type 2 diabetes and dementia. *British medical bulletin*. 2008;88(1):131-46.
9. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*. 2010;33(Suppl 1):S62-9.
10. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999;53(9):1937-42.
11. Corriere M, Rooparinesingh N, Kalyani RR. Epidemiology of diabetes and diabetes complications in the elderly: an emerging public health burden. *Current diabetes reports*. 2013;13(6):805-13.
12. Butterfield DA, Di Domenico F, Barone E. Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: a key role for oxidative stress in brain. *Biochimica et biophysica acta*. 2014;1842(9):1693-706.
13. Talbot K, Wang HY. The nature, significance, and glucagon-like peptide-1 analog treatment of brain insulin resistance in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2014;10(1 Suppl):S12-25.
14. Aulston BD, Odero GL, Aboud Z, Glazner GW. Alzheimer's Disease and Diabetes In: Zerr PI, editor. *Understanding Alzheimer's Disease*. InTech2013.
15. Ahmed S, Mahmood Z, Zahid S. Linking insulin with Alzheimer's disease: emergence as type III diabetes. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2015;36(10):1763-9.
16. Spindel ER. Second-Messenger Systems and Signal Transduction Mechanisms. In: Melmed S, Conn PM, editors. *Endocrinology: Basic and Clinical Principles*. Second ed. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2005.
17. Yu R, Hui H, Melmed S. Insulin Secretion and Action. In: Melmed S, Conn PM, editors. *Endocrinology: Basic and Clinical Principles*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2005.
18. Castellano E, Downward J. RAS Interaction with PI3K: More Than Just Another Effector Pathway. *Genes & cancer*. 2011;2(3):261-74.
19. LeRoith D, Jr. WLL. Growth Factors. In: Melmed S, Conn PM, editors. *Endocrinology: Basic and Clinical Principles*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2005.
20. Newsholme P, Lima MMR, Procopio J, Pithon-Curi TC, Doi SQ, Bazotte RB, et al. Glutamine and glutamate as vital metabolites. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2003;36:153-63.
21. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
22. Messier C, Gagnon M. Cognitive decline associated with dementia and type 2 diabetes: the interplay of risk factors. *Diabetologia*. 2009;52(12):2471-4.
23. Lee JH, Choi Y, Jun C, Hong YS, Cho HB, Kim JE, et al. Neurocognitive changes and their neural correlates in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2014;29(2):112-21.

24. Sridhar GR, Lakshmi G, Nagamani G. Emerging links between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *World journal of diabetes*. 2015;6(5):744-51.
25. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocrine reviews*. 2008;29(4):494-511.
26. Bedse G, Di Domenico F, Serviddio G, Cassano T. Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: current knowledge. *Frontiers in neuroscience*. 2015;9:204.
27. C.Frisbee J, W.Brock R. Microvascular Dysfunction in Insulin Resistance. In: Wiernsperger N, editor. *Microcirculation and Insulin Resistance: Bentham e-books*; 2009. p. 31-40.
28. De Felice FG, Ferreira ST. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease. *Diabetes*. 2014;63(7):2262-72.
29. Marioni RE, Strachan MW, Reynolds RM, Lowe GD, Mitchell RJ, Fowkes FG, et al. Association between raised inflammatory markers and cognitive decline in elderly people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes*. 2010;59(3):710-3.
30. Walker JM, Harrison FE. Shared Neuropathological Characteristics of Obesity, Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease: Impacts on Cognitive Decline. *Nutrients*. 2015;7(9):7332-57.
31. Hatanaka H, Hanyu H, Fukasawa R, Sato T, Shimizu S, Sakurai H. Peripheral oxidative stress markers in diabetes-related dementia. *Geriatrics & gerontology international*. 2015.
32. Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic Fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes care*. 2011;34(5):1139-44.
33. De Felice FG, Lourenco MV, Ferreira ST. How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease? *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2014;10(1 Suppl):S26-32.
34. Bordier L, Doucet J, Boudet J, Bauduceau B. Update on cognitive decline and dementia in elderly patients with diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2014;40(5):331-7.
35. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(2):431-8.
36. Passaro A, Dalla Nora E, Morieri ML, Soavi C, Sanz JM, Zurlo A, et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels: relationship with dementia and diabetes in the elderly population. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2015;70(3):294-302.
37. Kawamura T, Umemura T, Hotta N. Curious relationship between cognitive impairment and diabetic retinopathy. *Journal of diabetes investigation*. 2015;6(1):21-3.
38. Biessels GJ, Strachan MW, Visseren FL, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(3):246-55.
39. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Internal medicine journal*. 2012;42(5):484-91.
40. Xu W, Caracciolo B, Wang HX, Winblad B, Backman L, Qiu C, et al. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. *Diabetes*. 2010;59(11):2928-35.
41. Feil DG, Rajan M, Soroka O, Tseng CL, Miller DR, Pogach LM. Risk of hypoglycemia in older veterans with dementia and cognitive impairment: implications for practice and policy. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(12):2263-72.
42. Bornstein NM, Brainin M, Guekht A, Skoog I, Korczyn AD. Diabetes and the brain: issues and unmet needs. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2014;35(7):995-1001.
43. Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M, Solomon A, Tuomilehto J, Winblad B, et al. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study. *Neurology*. 2010;75(13):1195-202.
44. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of internal medicine*. 2014;275(3):214-28.
45. Fukasawa R, Hanyu H, Shimizu S, Kanetaka H, Sakurai H, Ishii K. Identification of diabetes-related dementia: Longitudinal perfusion SPECT and amyloid PET studies. *Journal of the neurological sciences*. 2015;349(1-2):45-51.

46. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider AL, Coresh J, Albert M, Couper D, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2014;161(11):785-93.
47. Mayeda ER, Karter AJ, Huang ES, Moffet HH, Haan MN, Whitmer RA. Racial/ethnic differences in dementia risk among older type 2 diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes care*. 2014;37(4):1009-15.
48. Chiu WC, Ho WC, Liao DL, Lin MH, Chiu CC, Su YP, et al. Progress of Diabetic Severity and Risk of Dementia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(8):2899-908.
49. Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Katon WJ, Minkoff JR, et al. Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes: a cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2013;1(3):183-90.
50. Ding J, Strachan MW, Reynolds RM, Frier BM, Deary IJ, Fowkes FG, et al. Diabetic retinopathy and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes*. 2010;59(11):2883-9.
51. Hugenschmidt CE, Lovato JF, Ambrosius WT, Bryan RN, Gerstein HC, Horowitz KR, et al. The cross-sectional and longitudinal associations of diabetic retinopathy with cognitive function and brain MRI findings: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes care*. 2014;37(12):3244-52.
52. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Starkstein SE, Clarnette RM, Almeida OP, et al. Predictors of cognitive decline in older individuals with diabetes. *Diabetes care*. 2008;31(11):2103-7.
53. Xu W, Qiu C, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L. Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia: a population-based twin study. *Diabetes*. 2009;58(1):71-7.
54. Xu W, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The effect of borderline diabetes on the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Diabetes*. 2007;56(1):211-6.
55. Candeias EM, Sebastiao IC, Cardoso SM, Correia SC, Carvalho CI, Placido AI, et al. Gut-brain connection: The neuroprotective effects of the anti-diabetic drug liraglutide. *World journal of diabetes*. 2015;6(6):807-27.
56. Abbatecola AM, Lattanzio F, Spazzafumo L, Molinari AM, Cioffi M, Canonico R, et al. Adiposity predicts cognitive decline in older persons with diabetes: a 2-year follow-up. *PLoS one*. 2010;5(4):e10333.
57. Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *European journal of pharmacology*. 2008;585(1):97-108.
58. Bruce DG, Davis WA, Starkstein SE, Davis TM. Mid-life predictors of cognitive impairment and dementia in type 2 diabetes mellitus: the Fremantle Diabetes Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2014;42 Suppl 3:S63-70.
59. Arvanitakis Z, Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, Bennett DA. Diabetes and function in different cognitive systems in older individuals without dementia. *Diabetes care*. 2006;29(3):560-5.
60. Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, Birdsill AC, Johnson SC, Christian BT, et al. Association of Insulin Resistance With Cerebral Glucose Uptake in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer Disease. *JAMA neurology*. 2015;72(9):1013-20.
61. Singh-Manoux A, Schmidt R. Diabetes: A risk factor for cognitive impairment and dementia? *Neurology*. 2015;84(23):2300-1.
62. Brundel M, Kappelle LJ, Biessels GJ. Brain imaging in type 2 diabetes. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2014;24(12):1967-81.
63. Biessels GJ, Reijmer YD. Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes: what can we learn from MRI? *Diabetes*. 2014;63(7):2244-52.
64. Bruehl H, Sweat V, Hassenstab J, Polyakov V, Convit A. Cognitive impairment in nondiabetic middle-aged and older adults is associated with insulin resistance. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2010;32(5):487-93.
65. Bryan RN, Bilello M, Davatzikos C, Lazar RM, Murray A, Horowitz K, et al. Effect of diabetes on brain structure: the action to control cardiovascular risk in diabetes MR imaging baseline data. *Radiology*. 2014;272(1):210-6.
66. Kern W, Peters A, Fruehwald-Schultes B, Deininger E, Born J, Fehm HL. Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology*. 2001;74(4):270-80.

67. Huang YC, Hsu CC, Lin WC, Yin TK, Huang CW, Wang PW, et al. Effects of metformin on the cerebral metabolic changes in type 2 diabetic patients. *TheScientificWorldJournal*. 2014;2014:694326.
68. Yarchoan M, Arnold SE. Repurposing diabetes drugs for brain insulin resistance in Alzheimer disease. *Diabetes*. 2014;63(7):2253-61.
69. Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H, et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes care*. 2013;36(10):2981-7.
70. Abbatecola AM, Lattanzio F, Molinari AM, Cioffi M, Mansi L, Rambaldi P, et al. Rosiglitazone and cognitive stability in older individuals with type 2 diabetes and mild cognitive impairment. *Diabetes care*. 2010;33(8):1706-11.
71. Sato T, Hanyu H, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T. Efficacy of PPAR-gamma agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiology of aging*. 2011;32(9):1626-33.
72. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9493):1279-89.
73. Holscher C. Drugs developed for treatment of diabetes show protective effects in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Sheng li xue bao : [Acta physiologica Sinica]*. 2014;66(5):497-510.
74. Parthasarathy V, Holscher C. Chronic treatment with the GLP1 analogue liraglutide increases cell proliferation and differentiation into neurons in an AD mouse model. *PloS one*. 2013;8(3):e58784.
75. McClean PL, Holscher C. Lixisenatide, a drug developed to treat type 2 diabetes, shows neuroprotective effects in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2014;86:241-58.
76. Cai HY, Holscher C, Yue XH, Zhang SX, Wang XH, Qiao F, et al. Lixisenatide rescues spatial memory and synaptic plasticity from amyloid beta protein-induced impairments in rats. *Neuroscience*. 2014;277:6-13.
77. Freiherr J, Hallschmid M, Frey WH, 2nd, Brunner YF, Chapman CD, Holscher C, et al. Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: a review of basic research and clinical evidence. *CNS drugs*. 2013;27(7):505-14.
78. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Archives of neurology*. 2012;69(1):29-38.
79. Reger MA, Watson GS, Green PS, Baker LD, Cholerton B, Fishel MA, et al. Intranasal insulin administration dose-dependently modulates verbal memory and plasma amyloid-beta in memory-impaired older adults. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2008;13(3):323-31.
80. de la Monte SM. Intranasal insulin therapy for cognitive impairment and neurodegeneration: current state of the art. *Expert opinion on drug delivery*. 2013;10(12):1699-709.
81. Morley JE, Morris JC, Berg-Weger M, Borson S, Carpenter BD, Del Campo N, et al. Brain health: the importance of recognizing cognitive impairment: an IAGG consensus conference. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2015;16(9):731-9.
82. Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A, Cooper J, de Jager CA, Erickson KI, et al. Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2014;35 Suppl 2:S74-8.
83. Forbes SC, Holroyd-Leduc JM, Poulin MJ, Hogan DB. Effect of Nutrients, Dietary Supplements and Vitamins on Cognition: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Canadian geriatrics journal : CGJ*. 2015;18(4):231-45.
84. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *The Lancet Neurology*. 2011;10(11):969-77.
85. Williamson JD, Launer LJ, Bryan RN, Coker LH, Lazar RM, Gerstein HC, et al. Cognitive function and brain structure in persons with type 2 diabetes mellitus after intensive lowering of blood pressure and lipid levels: a randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*. 2014;174(3):324-33.

86. Alencar RC, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of cognitive status in patients with type 2 diabetes through the Mini-Mental Status Examination: a cross-sectional study. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2010;2:10.
87. Ogurel T, Ogurel R, Ozer MA, Turkel Y, Dag E, Ornek K. Mini-mental state exam versus Montreal Cognitive Assessment in patients with diabetic retinopathy. *Nigerian journal of clinical practice*. 2015;18(6):786-9.
88. Alagiakrishnan K, Zhao N, Mereu L, Senior P, Senthilselvan A. Montreal Cognitive Assessment is superior to Standardized Mini-Mental Status Exam in detecting mild cognitive impairment in the middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *BioMed research international*. 2013;2013:186106.
89. Munshi M, Grande L, Hayes M, Ayres D, Suhl E, Capelson R, et al. Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes care*. 2006;29(8):1794-9.
90. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(4):695-9.
91. Cecato JF, Martinelli JE, Izbicki R, Yassuda MS, Arahamian I. A substest analysis of the Montreal cognitive assessment (MoCA): which substests can best discriminate between healthy controls, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease? *International psychogeriatrics / IPA*. 2016;28(5):825-32.
92. Shaik MA, Chan QL, Xu J, Xu X, Hui RJ, Chong SS, et al. Risk Factors of Cognitive Impairment and Brief Cognitive Tests to Predict Cognitive Performance Determined by a Formal Neuropsychological Evaluation of Primary Health Care Patients. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016.
93. Cordell CB, Borson S, Boustani M, Chodosh J, Reuben D, Verghese J, et al. Alzheimer's Association recommendations for operationalizing the detection of cognitive impairment during the Medicare Annual Wellness Visit in a primary care setting. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2013;9(2):141-50.