

Abreviaturas

DA – Doença de Alzheimer

DM – Diabetes Mellitus

DMT1- Diabetes Mellitus Tipo 1

DMT2 – Diabetes Mellitus Tipo 2

PPA – proteína precursora β -amilose

NFTs – tranças fibrilares

IGFs – insulin-like growth factors

A β – β -amilose

ApoE – Apolipoproteína E

SNC – Sistema Nervoso Central

IRS – insulin receptor substrate

PI3Ks – fosfatidilinositol 3-quinase

GSK-3 – glicogénio sintase quinase 3

MCI – Mild cognitive impairment

Akt – proteína cinase B

BHE – Barreira hemato-encefalica

Resumo

Na Europa são já mais de 7.3 milhões que sofrem de demência e prevê-se que estes números dupliquem nas próximas 3 Décadas. A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência. Inúmeros estudos são feitos sobre esta doença, quer ao nível mecanístico e celular, quer do ponto de vista clínico. Trata-se de uma doença com uma etiologia complexa e, apesar da intensa investigação, as causas permanecem por esclarecer. Recentemente a ideia de que a DA possa estar relacionada com Diabetes Mellitus (DM) veio suscitar algum interesse neste ponto de vista. A demonstração de que anormalidades bioquímicas, moleculares e de transdução de sinal que ocorrem na DA são virtualmente semelhantes às que ocorrem na DMT1 e DMT2, e após várias análises feitas a diversos estudos levam á conclusão de que a DA representa uma forma de diabetes cerebral pois existe, no cérebro, uma resistência á insulina, apesar de os fatores etiológicos responsáveis ainda não tenham sido provados.

Abstract

In Europe there are more than 7.3 million people with dementia and it is expected that these numbers will double in the next 3 decades. Alzheimer's disease is the most common form of dementia. Numerous studies are done on this disease at the molecular, celular and clinical level. However, the causes and the molecular mechanisms remain elusive. Recently the idea that AD may be related to DM has given rise to some interest in this view. The demonstration that biochemical, molecular and signal transduction abnormalities that occur in AD are virtually identical to those occurring in T1DM and T2DM, and after multiple scans made at several studies lead to the conclusion that the AD brain is a form of diabetes because there is a resistance to insuline, in the brain, although the etiological factors responsible have not yet been proven.

Índice

Abreviaturas	1
Resumo.....	2
<i>Abstract</i>	2
Introdução	4
1. Doença Alzheimer	5
a. O que é?	5
b. Incidência em Portugal e na Europa	5
2. Abordagem a Doença	6
a. Genéticos	7
i. Mutações PPA, presnilina 1 (PS)-1 e presnilina 2(PS)-2	7
ii. ApoE (Apolipoproteína E)	7
iii. Tau.....	8
b. Epigenéticos	8
c. Ambientais	9
3. Alzheimer e Diabetes	10
a. Diabetes Mellitus	11
b. Papel da Insulina e IGF no cérebro	11
c. Papel da DMT2	13
d. Resistência hepática à insulina – papel importante?	14
e. Doença de Alzheimer – Diabetes Cerebral	15
4. Potenciais alvos terapêuticos	16
a. Acumulação APP	16
b. Hiperfosforilação Tau	16
c. Insulina	16
Conclusão.....	17
Referências bibliográficas	18

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, sendo que cerca de 1% da população Nacional sofre desta doença. A necessidade de procurar explicações para a causa desta doença tem levado a inúmeras investigações em várias frentes. Uma delas é a relação com a Diabetes Mellitus (DM) que vou tentar discutir neste trabalho.

Numa parte introdutória, irei contextualizar a DA, isto é, como ela se caracteriza e quais os seus sintomas e o seu impacto a nível Nacional e Europeu.

Depois irei fazer uma abordagem mais mecanística, molecular e celular de forma a descrever a sua caracterização neuropatológica tal como a perda neuronal e a formação de placas senis, e a forma de como vários fatores podem interagir co-patogenicamente. Desde fatores genéticos como mutações PPA e no complexo proteico que cliva a PPA que levam a formação de placas senis, passando pelo papel da Apolipoproteína E que aumenta o risco da doença e diminui a idade em que a doença se possa desenvolver até à proteína TAU que é responsável pela formação de NFTs. Fatores epigenéticos como metilação de DNA também podem estar envolvidos. No entanto, os fatores ambientais são os que mais chamam a atenção, nomeadamente a DM.

Há numerosas evidências de que problemas nas vias de sinalização da insulina podem ter um papel crítico no desenvolvimento da doença. Para isso são feitas questões as quais devem ser respondidas neste trabalho: qual o papel da insulina e dos IGFs no cérebro? A DMT2 e outros estados de resistência a insulina periférica estão por detrás da causa da neurodegenerescência que acontece na DA? Ou serão apenas co-fatores na sua patogénese? E qual o papel da Esteatose Hepática?

Depois de respondidas, farei uma breve abordagem aos potenciais alvos terapêuticos, tendo em conta tudo o que se falou neste trabalho.

I. Doença Alzheimer

a. O que é?

A doença de Alzheimer é a forma mais comum de Demência – dados estatísticos apontam para 50% a 70%. É uma doença neurodegenerativa que destrói progressiva e irreversivelmente células cerebrais provocando deterioração de diversas funções cognitivas. As consequências dessa deterioração começam por se revelar inicialmente por lapsos de memória e dificuldade na fala quotidiana. À medida que a neurodegenerescência progride, os sintomas vão-se agravando. São exemplos desses sintomas:

- Dificuldade na memória a curto prazo
- Discurso vago
- Incapacidade de responder a questões ou compreender instruções
- Demora na realização de tarefas rotineiras
- Perda de capacidades

Existem dois tipos de classificação para esta doença: Esporádica – constitui maioria dos casos sendo a maioria acima dos 65 anos (late-onset); Familiar – mais rara (cerca de 1% dos casos) em que ocorre entre os 40 e os 60 anos de idade (early-onset). Esta tem uma componente hereditária sendo passada de uma geração para a outra. [12]

b. Incidência em Portugal e na Europa

A Demência atinge já cerca de 153 000 pessoas em Portugal – 90 000 com Alzheimer, ou seja, cerca de 1% da população Nacional sofre desta doença. Na Europa são já mais de 7.3 milhões que sofrem de demência e prevê-se que estes números dupliquem nas próximas 3 Décadas. A urgência em criar planos nacionais e internacionais de intervenção a esta doença e outras demências é discutida diariamente. [7]

2. Abordagem a Doença

Foi Alois Alzheimer, um neurologista alemão que em 1907 descreveu pela primeira vez os sintomas da doença. Foi ele também que descreveu a presença de tranças neurofibrilares (NFTs) no interior das células cerebrais e de placas neuronais no seu exterior (Figura 1) – devido a acumulação de β -amiloide, que iremos ver melhor mais a frente. [12]

A neurodegenerescência que acompanha/precede a Doença de Alzheimer está assente em anormalidades que ocorrem tanto a nível bioquímico, molecular e celular. As características neuropatológicas passam por uma perda neuronal,

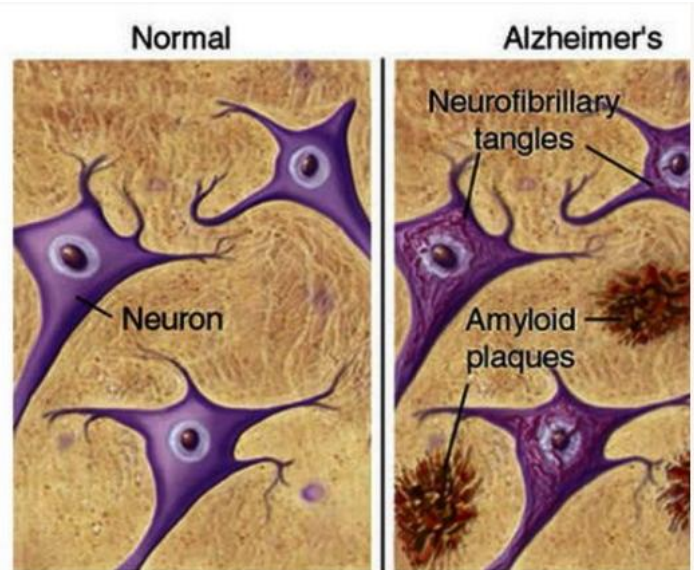


Figura 1 – Características neuropatológicas da doença de Alzheimer
Retirado do sitio online
<http://quimicalzheimer.wordpress.com/2013/01/11/introducao-as-causas-2/>

acumulação anormal de proteínas hiperfosforiladas do citoesqueleto do

pericárdio neuronal e aumento (anormal) da expressão da proteína precursora da β -amiloide (PPA) que leva a deposição de peptídeos PPA nos neurónios, placas e vasos – formação placas senis. [3]

Aspetos estereotipados como ativação de genes *pro-death* e cascatas de sinalização, disfunção mitocondrial, disfunção metabólica, stress oxidativo, danos no DNA são tópicos que tem dominado debates e têm sido interpretados como características anormais

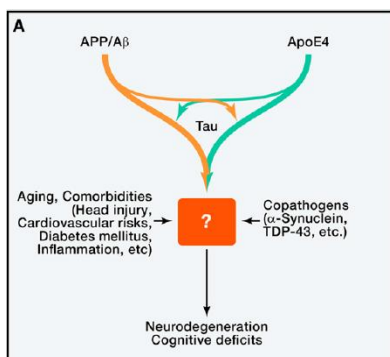


Figura 2 – A interação mútua de vários fatores pode estar na origem da neurodegenerescência- Retirado referencia bibliográfica [11]

associados a Doença de Alzheimer, mas sem se perceber ainda a interligação destas num todo, ou seja, num único mecanismo.

O mais provável é que esta doença seja desencadeada por vários fatores em interação mútua complexa (Figura 2) – fatores genéticos (PPA/A β ; apoE) epigenéticos e ambientais. A forma como tudo “conspira” para resultar na neurodegenerescência já conhecida é que ainda está por

determinar. Mas vamos perceber, de forma breve, em como estes fatores afetam o desenvolvimento da doença de Alzheimer. [4]

a. Genéticos

i. Mutações PPA, presinilina 1(PS)-1 e presinilina 2(PS)-2

(PS)-1 e (PS)-2 são responsáveis pela formação da unidade catalítica a gama-secretase, um complexo proteico que cliva a APP. Mutações

levam a que sejam formados peptídeos Aβ com solubilidade reduzida promovendo a sua agregação e acumulação no cérebro (figura 3) –

placas senis – podendo assim levar a uma disfunção sináptica.[1]

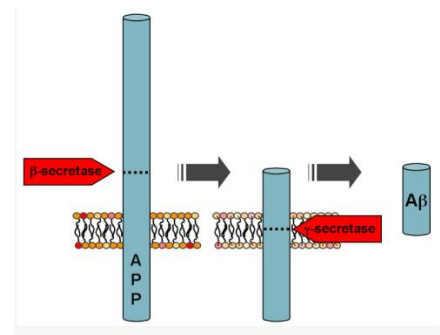


Figura 3 – Mutações β-secretase leva a alterações a PPA; mutações gama-secretase cliva a PPA formando peptídeos Aβ solúveis

ii. ApoE (Apolipoproteína E)

Primeira apolipoproteína a ser relacionada com a Doença de Alzheimer. Tem um efeito gene-dose aumentando o risco e diminuindo a idade. O mecanismo que envolve a ApoE ainda não está claramente esclarecido mas foram enumerados 2 modelos:

1) Aβ solúvel interage com ApoE que não se encontra associada a uma partícula lipídica promovendo a agregação em placas amiloides (através de mecanismos bioquímicos)

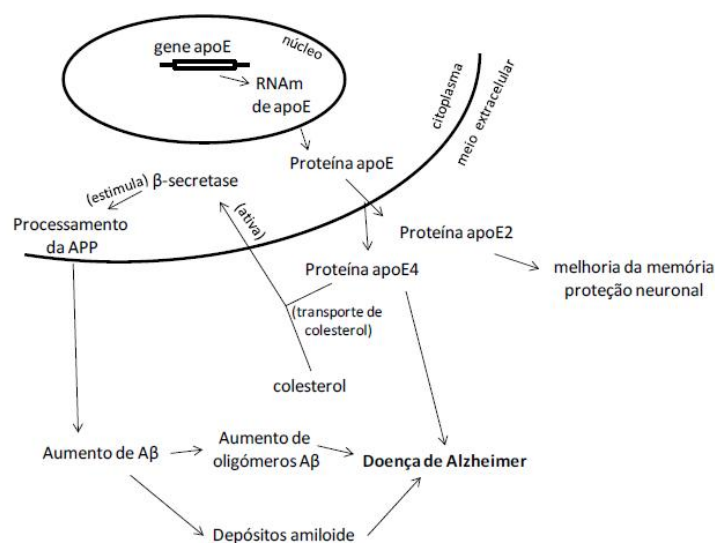


Figura 4 – Interação da ApoE com Aβ.Retirada da referência bibliográfica [6]

2) ApoE4 facilita diretamente a entrada de $A\beta$ na célula e a sua subsequente agregação; aumenta também a taxa de produção de $A\beta$ (Figura 4) – através do aumento do colesterol celular [6]

iii. Tau

Microtúbulos associados à proteína Tau são hiperfosforilados (de forma anormal) desestabilizando-os. A Tau solúvel hiperfosforilada forma agregados – tranças neurofibrilares e placas distróficas intracelulares – NFTs (Figura 5)

A acumulação intra-neuronal de Tau fibrilar interrompe o funcionamento do citoesqueleto sináptico e o transporte axonal havendo desconexão sináptica e levando assim a uma degeneração progressiva.

As teorias assentam em que no número de tranças neurofibrilares correlacionam-se melhor com a presença e grau da doença, ao contrário a β -amiloide que por si só, não constitui uma característica da doença. [8]

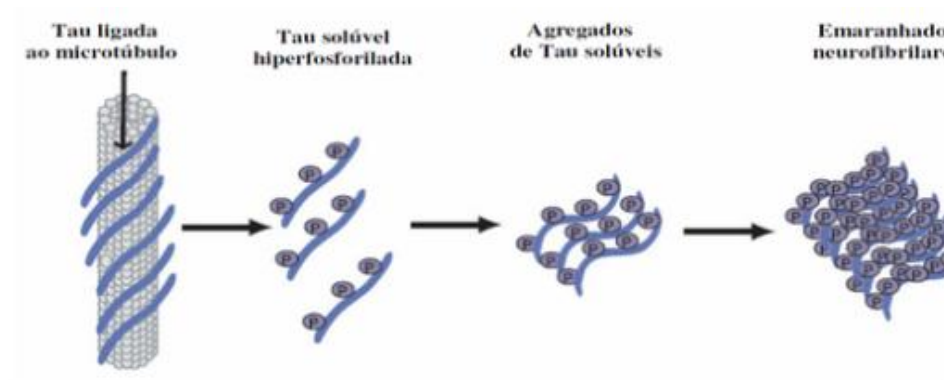


Figura 5 – Esquema da hiperfosforilação da proteína Tau e formação de NFTs

b. Epigenéticos

Durante o 26º Congresso ECNP foram apresentadas, por um grupo de cientistas da Universidade de Maastricht, Países Baixos, evidências de que mecanismos epigenéticos podem ter papel importante na patologia da Doença de Alzheimer.

O processo de envelhecimento e a Doença de Alzheimer estão associados a desregulações epigenéticas a vários níveis – metilação DNA, modificação de histona. Porém, está ainda por esclarecer se tais alterações são causa ou consequência da doença. Segundo

este grupo de investigadores, o estudo mais pormenorizado e intensificado pode levar a meios de diagnóstico e até a tratamentos promissores.[1,9]

c. Ambientais

O envelhecimento é um fator imprescindível para a degeneração da Doença de Alzheimer, sendo o fator de risco mais importante.

Para além dos fatores já vistos anteriormente, existe um conjunto de fatores ambientais que, em conjunto com o processo de envelhecimento e outros, podem favorecer o desenvolvimento da doença.

Entre estes fatores incluem-se:

- Lesões cerebrais
- Baixos níveis de aprendizagem
- Hipertensão

Em regra, referem-se três hipóteses em que a hipertensão pode levar ao desenvolvimento da Doença de Alzheimer

- 1) Provocando alterações vasculares que levam ao declínio cognitivo
- 2) Através de doenças cardiovasculares
- 3) Por efeitos adversos na saúde neuronal e aumento da produção de A β levando á disfunção neuronal, perda sináptica e consequência demência[10]

- Dislipidémias

O mecanismo ainda está por esclarecer mas pensa-se que alteração da homeostase do colesterol cerebral está ligada as principais patologias da Doença de Alzheimer – particularmente na produção de A β (ver imagem anterior) [11]

- Obesidade
- Diabetes mellitus

Novas análises à literatura já existente revelaram que anormalidades na utilização da glucose cerebral e no mecanismo de energia metabólica precedem ou acompanham os estados iniciais da deficiência cognitiva,

indicando que as vias de sinalização da insulina poderão ter um papel importante na patogénese da doença. [4]

3. Alzheimer e Diabetes

Como já foi referido anteriormente, a neurodegenerescência que ocorre na Doença de Alzheimer é constantemente associada a um número de características patológicas – tranças neurofibrilares, depósitos de β -amiloide, ativação de genes de morte e stress oxidativo. Na verdade, são inúmeras as teorias formuladas acerca deste assunto. (Figura 6) [13]

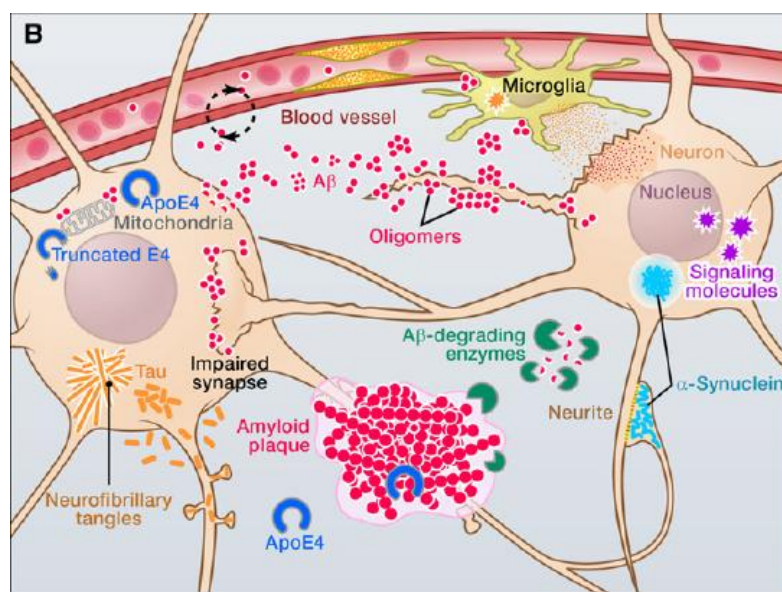


Figura 6 – Esquema das várias características patológicas. Retirado da referência bibliográfica [1]

No entanto há um acumular de evidências que está a chamar a atenção de vários grupos de estudo e de investigação – a redução da utilização da glucose e irregularidades metabólicas na produção de energia parecem ocorrer nos estados mais iniciais da doença sugerindo que problemas nas vias de sinalização da insulina possam ter um papel importante no desenvolver da doença.[13] Anomalias metabólicas têm sido associadas a resistência à insulina cerebral e IGF (insulin-like growth factor) interrompendo vias de sinalização importantes. [3]

A neuropatologista Suzanne De La Monte e os seus colaboradores da Universidade de Brown avançaram mesmo com a hipótese de que a Doença de Alzheimer trata-se de um tipo de diabetes cerebral – Diabetes Tipo III.

a. Diabetes Mellitus

Doença amplamente estudada, é uma doença metabólica cujas características passam pelas deficiências nas ações de sinalização da insulina resultando numa hiperglicemia crônica.

Existem várias classificações para a diabetes [14]

- Diabetes Mellitus tipo 1 – destruição das ilhas B do pâncreas (normalmente por processo autoimunes)
- Diabetes Mellitus Tipo 2 - mais comum; resistência á insulina nos tecidos periféricos – associada ao envelhecimento, historia familiar, obesidade
- Gestacional . desenvolvida durante a gravides; associada a uma deficiência de insulina.

b. Papel da Insulina e IGF no cérebro

Foi na década de 80 que foram localizados os recetores de insulina no cérebro [15]. Passados mais de 30 anos sabe-se que tanto a insulina e os IGF têm papeis cruciais na manutenção/regulação da função cognitiva [3], na modulação do desenvolvimento e função metabólica do SNC [14]:

- Desenvolvimento neuronal
- Síntese proteica
- Expressão de proteínas no citoesqueleto neuronal
- Formação de sinapses
- Sobrevivência de oligodendrocitos
- Mielinização
- Homeostase da glucose
- Regulação da actividade metabólica

A ligação insulina/IGF aos seus recetores ativa vias de sinalização intracelulares que levam á fosforilação e ativação dos recetores com actividade de tirosina cinase. A interação entre os recetores fosforilados e os IRS(insulin receptor substrate) promovem a transmissão de sinais intracelulares com consequências ao nível da utilização da glucose sanguínea (translocação de transportadores de glucose tipo 4 para a membrana celular) mas

também com consequências ao nível da síntese de proteínas e lípidos, inibição da apoptose, estimulação do funcionamento metabólico e plasticidade (Figura 7). [3]

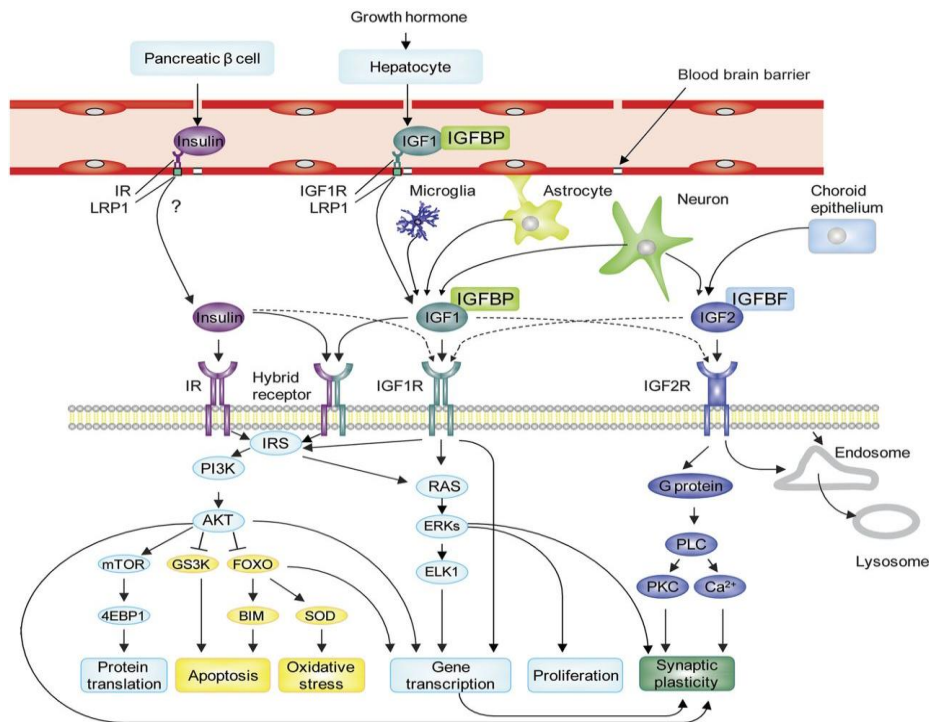


Figura 7 – Vias sinalização ativadas pela ligação insulina/IGF aos IRS

Assim, uma deficiência/falha na interação insulina/IGF com os recetores ou uma disfunção nas vias de sinalização “downstream” leva à diminuição de energia metabólica manifestada através da redução da captação celular de glucose e produção de ATP, que por sua vez afetam a homeostase celular, permeabilidade membranar e processos cruciais na manutenção e remodelação sináptica – implicada na aprendizagem e memória a curto prazo. [3, 5]

Alguns estudos indicam também que a estimulação da insulina/IGF regula a expressão genética da Tau e a sua fosforilação. Segundo a cadeia representada na figura 8, a resistência á insulina cerebral/IGF diminui a sinalização através da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3Ks) e outras enzimas envolvidas na sinalização dependente de insulina, e aumentando a atividade da glicogénio sintase quinase 3 (GSK-3). A sobreactivação desta tem um papel importante na hiperfosforilação da Tau levando assim à sua agregação. [3]

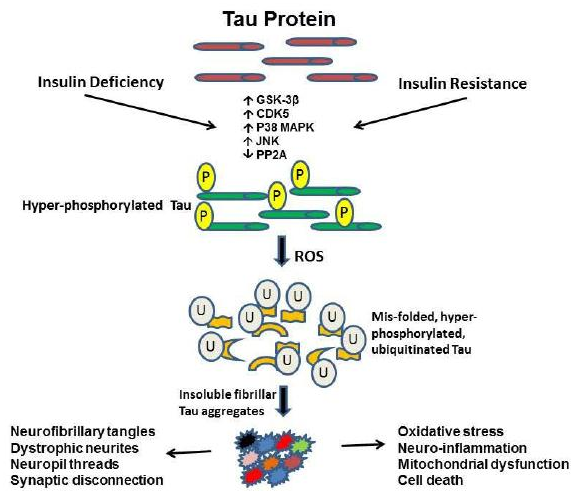


Figura 8 – Papel da resistência à insulina na fosforilação da Tau

c. Papel da DMT2

O interesse em perceber os papéis que a DMT2 e a resistência à insulina periférica possam ter no comprometimento cognitivo e na propagação da Doença de Alzheimer começou acerca de 5 a 10 anos. Informações novas como resistência à insulina cerebral vieram criar novas hipóteses e procuras de novas abordagens. [5]

Mas será a DMT2 e outros estados de resistência a insulina periferia a causa da neurodegeneração que acontece por exemplo na DA? Ou serão apenas co-factores na sua patogênese? [3]

Em relação à hipótese causa-efeito da DMT2, foram realizados estudos epidemiológicos que demonstraram que indivíduos com intolerância à glucose, comprometimento da insulina e DMT2 têm um risco maior de desenvolver MCI ou DA. No entanto, um outro estudo demonstra que, apesar de uma percentagem relativamente alta de indivíduos com MCI/demência tinham DMT2, a maioria não possuía qualquer tipo de resistência a insulina periférica. Assim, analisando os vários estudos, não foram encontrados argumentos que confirmem esta hipótese.

Em estudos *post-mortem* foi demonstrado que os diagnósticos de DA não aumentaram significativamente em diabéticos. Os níveis de densidade de placas senis e de tranças neurofibrilares foram semelhantes entre doentes com DMT2 e indivíduos sem doença. Em contrapartida, estudos feitos em ratos obesos e com DMT2 demonstraram

danos cognitivos com déficit na aprendizagem e memória espacial. Tendo em conta estudos animais e humanos, pode dizer-se que a obesidade e a DMT2 estão associadas ao comprometimento cognitivo e a características bioquímicas, moleculares típicas da DA, mas não estão envolvidas na sua causa. Servem apenas como co-fatores contribuindo para a progressão da doença. [3, 5]

d. Resistência hepática à insulina – papel importante?

À face de alguns estudos independentes que demonstraram uma maior correlação entre comprometimento cognitivo e neurodegenerescência com Esteatose Hepática e Resistência á insulina do que com DMT2, considera-se que a resistência hepática á insulina é um mediador da neurodegenerescência. [3]

Esta resistência à insulina por parte do fígado é causada por diversos fatores entre os quais se incluem:

- Obesidade
- DMT2
- Síndrome metabólica
- Abuso crónico álcool
- Exposição baixas-doses nitrosaminas

A insulina, normalmente estimula a lipogénese, aumentando o armazenamento de triglicéridos no fígado. No entanto, se o processo proceder sem controlo, doenças associadas a inflamações, dano oxidativo, disfunção mitocondrial irão promover a resistência á insulina por parte do fígado – resistência hepática à insulina. Esta resistência vai estimular a lipólise que aumenta a produção de lípidos tóxicos ao organismo – como o caso das ceramidas. [3,5]

As ceramidas são moléculas lipídicas que, por ativação de citoquinas pro-inflamatórias e inibição da transdução de sinal através da PI3 cinase – Akt, podem causar resistência a insulina.

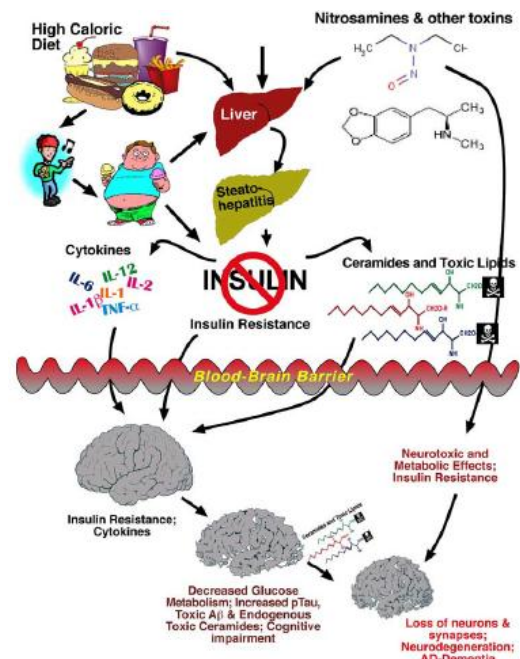


Figura 9 – Esquema de como vários fatores podem estar envolvidos na neurodegenerescência

Assim, lípidos tóxicos, como as ceramidas, produzidas no fígado com resistência á insulina podem ser mediadores da neurodegenerescência e exercem o seu poder neurotóxico no SNC através do eixo fígado-cérebro (Figura 9). [3,5]

e. Doença de Alzheimer – Diabetes Cerebral

É convincente falar em DMT3 quando falamos da DA. Na sua forma pura, a DA representa uma forma de diabetes cerebral pois existe, no cérebro, uma resistência à insulina por ele produzida.[3] Para além disso, estudos *post-mortem* demonstraram que anormalidades bioquímicas, moleculares e de transdução de sinal que ocorrem na DA são virtualmente idênticos as que ocorrem na DMT1 e DMT2. [3] Apesar dos fatores etiológicos responsáveis pela DMT3 – Diabetes cerebral - ainda não terem sido provados, o facto de lípidos citotóxicos – ceramidas- conseguirem passar a barreira hemato-encefálica e causar resistência á insulina no cérebro pode ser suficiente para precipitar, propagar e aumentar a severidade deste tipo de diabetes. [3,5]

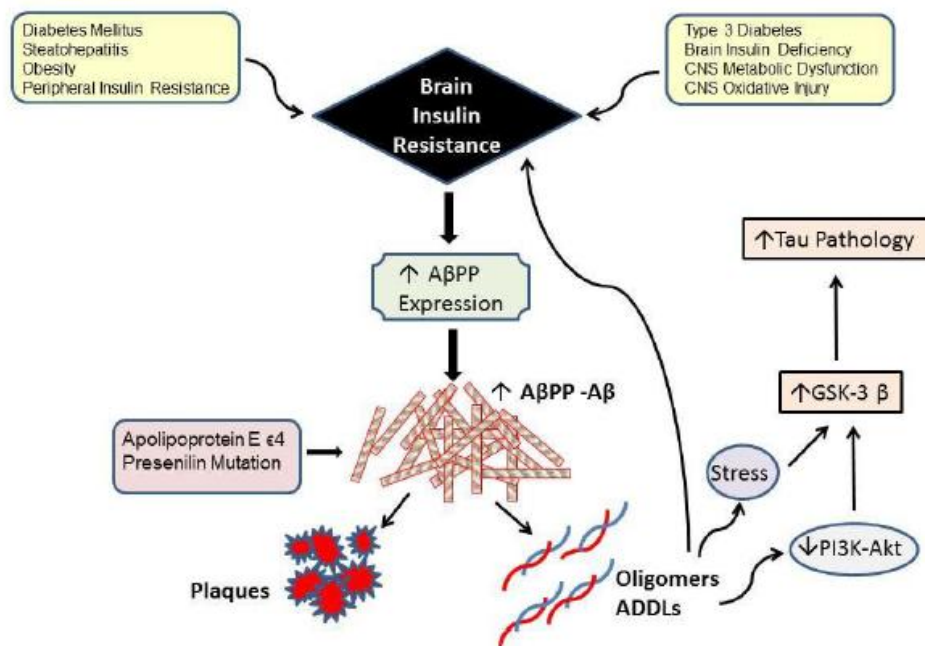


Figura 10 – Esquema de como a Diabetes Tipo 3 pode desencadear todas as outras anomalias. Retirado da referencia bibliográfica [3]

A atracção pela hipótese da resistência á insulina cerebral passa pela capacidade de, junto com eventuais depleções tróficas, ser responsável por quase todas as outras anomalias que ocorrem na DA, incluindo stress oxidativo, disfunção mitocondrial, morte celular, perda plasticidade sináptica, aumento expressão PPA, hiperfosfoliração da Tau (Figura 10). [3]

4. Potenciais alvos terapêuticos

A valorização de que a DA representa fundamentalmente uma doença metabólica associada a mecanismos moleculares e celulares semelhantes a outros já conhecidos- DMT1 e DMT2 – pode vir a simplificar novas abordagens a tratamentos e prevenção. [3]

a. Acumulação APP

É o foco principal das investigações. Passam essencialmente pela procura de métodos seguros e eficazes de eliminar depósitos de PPA no cérebro, diminuir a fibrilação e a sua agregação

O primeiro ensaio clínico com vacinação contra o peptídeo A β teve de ser interrompido devido a efeitos adversos. Futuros ensaios com vacinação ou transferência passiva de anticorpos estão a ser planeados [16]

b. Hiperfosforilação Tau

A hiperfosforilação da Tau é mediada por ativação inapropriada de cinases. Uma das principais cinases sobre a qual recai maior atenção é a GSK-3 pois para além de promover a hiperfosforilação, leva a alterações no processamento da PPA e aumento da morte cerebral [3]

c. Insulina

Baseado nas descobertas sobre a relação da DA com a resistência á insulina, seria proposto o uso de antidiabéticos, drogas hipoglicemiantes. Porém, tem de se ter em consideração que algumas pessoas-alvo poderiam ter outro tipo de doenças e que poderia aumentar o risco de hipoglicemia com graves implicações na saúde. Assim, o uso de insulina de forma sistémica seria impraticável e inaceitável.

Apareceu então uma nova abordagem: administração de insulina via nasal. Estudos feitos com esta abordagem demonstraram que administração de insulina intranasal trouxe benefícios a doentes nos estados iniciais da DA, por melhoramento cognitivo. Demonstraram também que administração intranasal diária a curto-prazo, melhora a memória e a atenção.

Esta formulação é uma potência terapêutica que permite a moléculas maiores passarem a BHE e assim ter acesso ao SNC [3,17]

Conclusão

No final deste trabalho e após várias pesquisas pode dizer-se que a DA trata-se de uma forma de DM cerebral – DMT3.

Conseguiu-se perceber que a DMT2 e outros estados de resistência a insulina periférica são co-fatores que contribuem para a patogênese da doença mas não estão na sua gênese. Por outro lado, a Esteatose Hepática, que leva a uma resistência hepática a insulina está ligada a produção de ceramidas que vão exercer um efeito tóxico no SNC e que poderão estar na origem da neurodegenerescência, juntamente com outros fatores como a proteína Tau e a Apolipoproteína E.

No entanto, esta nova ideia permite um novo olhar sobre a doença e permite alcançar novos meios terapêuticos e até de diagnóstico. A DA é uma doença bastante complexa e necessita de constantes inovações e novos pontos de vista para que haja um melhor entendimento de como todos os fatores conspiram para que esta neurodegenerescência ocorra.

Referências bibliográficas

- [1] – Huang, Y.; Mucke, L (2012) *Alzheimer Mechanisms and Therapeutic Strategies*, Cell n°148 1204-1222
- [2] – Sato, N.; Morishita, R. (2013) *Roles of vascular and metabolic components in cognitive dysfunction of Alzheimer disease: short-and long-term modification by non-genetic risk factors*- Frontiers in Aging Neuroscience, Vol.5, Art°64
- [3] – De La Monte, S (2012) *Brain Insulin Resistance and Deficiency as Therapeutic Targets in Alzheimer's Disease* - Current Alzheimer Research, Vol. 9, No. 1, 35-66
- [4] – Wands, J.; De La Monte, S (2008) *Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes - Evidence Reviewed* - Journal of Diabetes Science and Technology ,Volume 2, N°6, 1101-1113
- [5] – De La Monte, S - *Insulin resistance and Alzheimer's disease* – BMB Reports, 475-481
- [6] – Cardoso, I.; Prado, D. (2013) *Apolipoproteína E e Doença de Alzheimer* - Revista Neurociência; 21(1); 118-125
- [7] – Alzheimer Portugal – *Plano Nacional de Intervenção Alzheimer*, Outubro 2009
- [8] – Iqbal, K.; Liu, F.; Gong, G. ; Alonso, A.; Iqbal, I. (2009) *Mechanisms of tau-induced neurodegeneration* - Acta Neuropathol
- [9] - Van den Hove, D.L.A. (2013)- *Epigenetic markers show promise in Alzheimer's disease in: European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), Barcelona*
- [10] - Dickstein, D.L.; Walsh, J.; Brautigam, H.; Stockton Jr, S.D.; Gandy, S.; Hof, P.R.;(2010) - *Role of Vascular Risk Factors and Vascular Dysfunction in Alzheimer's Disease* - Mount Sinai Journal of Medicine 77, 82–102
- [11] – Reitz, C. (2013) - *Dyslipidemia and the Risk of Alzheimer's Disease* - Curr Atheroscler Rep.,
- [12] – European AD association (2010) *Alzheimer's disease* , Relatório

[13] – Steen, E.; Terry, B.M.; Rivera, E.J.; Cannon, J.L.; Neely, T.R.; Tavares, R.; Xu, X.J.; Wands, J.R.; De La Monte, S.M. (2005) *Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes?* - Journal of Alzheimer's Disease 7, 63–80

[14] - De La Monte, S.M; Wands, J.R. (2005) - *Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: Relevance to Alzheimer's disease* - Journal of Alzheimer's Disease 7, 45–61

[15] - Havrankova, J.; Roth, J.; Brownstein, M. (1978) - *Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat* - Nature **272**, 827 - 829

[16] – Hull, M.; Berger, M.; Heneka, M. (2006) *Disease – Modifying Therapies in Alzheimer's Disease: How far have we come?* - Drugs, Volume 66, nº 16, 2075-2093

[17] - Reger, M.A.; Watson, G.S.; Green, P.S.; Wilkinson, C.W.; Baker, L.D.; Cholerton, B.; Fishel, M.A.; Plymate, S.R.; Breitner, J.C.S.; DeGroot, W.; Mehta, P.; Craft, S. (2008) *Intranasal insulin improves cognition and modulates β -amyloid in early AD* - Neurology vol. 70 nº 6, 440-448