



Octavian Tuca

Doença de Alzheimer e Resistência à Insulina

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor João Laranjinha e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Octavian Tuca

Doença de Alzheimer e Resistência à Insulina

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor João Laranjinha e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Octavian Tuca, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010143552, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Setembro de 2015.

(Octavian Tuca)

“Alea iacta est.” – Júlio César

Agradecimentos

Teria sido impossível superar todos os desafios que estes últimos anos me apresentaram sem a ajuda e apoio incondicional das pessoas que me são próximas.

Sinto a necessidade, portanto, de agradecer-lhes a todos por me terem acompanhado e ajudado nesta jornada, desde o primeiro dia até agora.

Em primeiro lugar, aos meus pais, Octavian Constantin Tuca e Rodica Tuca, por terem estado ao meu lado e terem respeitado todas as minhas decisões académicas, apoiando-me em tudo o que alguma vez necessitei. Pelos sacrifícios que fizeram para que eu pudesse ter um melhor futuro, por todo o suor derramado e por manterem a calma, mesmo nas situações mais desesperadas, agradeço-lhes do fundo do meu coração.

À minha namorada, a minha pequena, Ana Catarina Silva. Por nunca me abandonar e por estar comigo nos bons e nos maus momentos. Por ser o meu ponto de apoio e a minha consciência e por me ajudar a tornar-me na pessoa que sou hoje. Palavras não poderão traduzir jamais o sentimento de gratidão que sinto para com ela.

Aos meus colegas de casa e dois dos meus melhores amigos, João Coutinho e João Morgado. Por todos os momentos, desde os momentos sérios e de trabalho, até aos momentos de puro lazer e brincadeira.

À minha Tuna e segunda família, Imperial TAFFUC. Por me fazerem crescer enquanto pessoa e por me proporcionarem a oportunidade de viver a minha vida académica em plenitude. Nada disto teria sido o mesmo sem eles.

Ao Professor Doutor João Laranjinha, por me ter introduzido ao tema, pelas linhas orientadoras que me deu desde o primeiro momento e, principalmente pela paciência e compreensão que demonstrou apesar dos atrasos e demoras na elaboração deste trabalho.

A todos os outros não mencionados, mas que sabem que me influenciaram de forma positiva.

O meu mais sincero Obrigado, a todos!

ÍNDICE

Siglas e Abreviaturas	2
Resumo	4
Abstract	5
1. A Doença de Alzheimer	6
1.1. Placas Senis - Peptídeo β Amilóide	7
1.2. Tranças Neurofibrilares - Proteína Tau	9
2. A Doença de Alzheimer – uma doença metabólica	10
2.1. Insulina e <i>Insulin-like Growth Factor</i>	11
2.2. A Resistência à insulina e as Placas Senis	12
2.3. Resistência à insulina e as Tranças Neurofibrilares	13
2.4. Resistência à insulina e o Stress Oxidativo	14
3. A Doença de Alzheimer – Diabetes tipo 3?	16
3.1. Relação Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2 – Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 3	16
3.2. Mecanismo	17
3.3. Perspectivas de tratamento	18
3.3.1. <i>Insulina intranasal</i>	18
3.3.2. <i>Metformina</i>	19
3.3.3. <i>Tiazolidinedionas</i>	19
3.3.4. <i>Agonistas do receptor GLP-1R e inibidores da DPP-4</i>	20
4. Conclusão	22
5. Bibliografia	23

Siglas e Abreviaturas

ADO – Anti Diabéticos Orais

ApoE – Apolipoproteína E

BACE – *β -site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme* (Enzima que Cliva PPA no Local β)

CaM – Cinase Calmodulina

CDK – *Cyclin Dependent Kinase*

DA – Doença de Alzheimer

DAE – Doença de Alzheimer Esporádica

DAF – Doença de Alzheimer Familiar

DMT1 – Diabetes *Mellitus* tipo 1

DMT2 – Diabetes *Mellitus* tipo 2

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DPP-4 – *Dipeptidil Peptidase*

EDI – Enzima Degradante de Insulina

FHE – Filamentos Helicoidais Emparelhados

FNT – Factor Necrótico Tumoral

GLP – *Glucagon-Like Peptide*

GLUT4 – Transportador de Glucose 4

GSK3 – *Glycogen Synthase Kinase*

IGF – *Insulin-like Growth Factor* (Factor de Crescimento *Insulin-like*)

IR – Receptor de Insulina

IRS – *Insulin Receptor Substrates Proteins* (Proteínas Substrato do Receptor de Insulina)

JNK – Cinase N-terminal C-jun

LRP – *Low-density Lipoprotein Receptor-related* (Lipoproteína de Baixa densidade Associada a Receptor)

PAM – Proteínas Associadas a Microtúbulos

P β A – Peptídeo β Amiloide

PI – Fofatidilinositol

PK – Proteína Cinase

PPA – Proteína Percursora Amiloide

PPAR – *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (Receptor Activado pelo Proliferador de Peroxissomas)

PSEN – Presenilina

ROS – Espécies Reactivas de Oxigénio

RNA – Ácido Ribonucleico

RNS – Espécies Reactivas de Nitrogénio

SH – *Src Homology*

SNC – Sistema Nervoso Central

TNF – Tranças Neurofibrilhares

TZD – Tiazolidinedionas

Resumo

A Doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência no hemisfério ocidental, que se caracteriza por sintomas como a perda de memória, dificuldades no discurso, perda da capacidade de reconhecer objectos e pessoas, e incapacidade de realizar actividades da vida diária. Trata-se de uma doença neurodegenerativa, que tem vindo a ser intensivamente estudada nas últimas três décadas. Apesar de, inicialmente, se pensar que teria um carácter genético, os números indicam que só 5 a 10% dos casos são de origem inteiramente genética e, habitualmente, manifestam-se antes dos 65 anos. Como tal, os restantes 90 a 95% são casos em que a genética desempenha um papel pouco relevante.

Nos últimos anos houve uma mudança do paradigma em relação à verdadeira origem para o desenvolvimento desta doença. Vários estudos permitiram identificar múltiplos mecanismos, desde genéticos, peptídeos β -amilóide, stresse oxidativo e inflamação que, de modo interactivo poderão estar na génese da doença de Alzheimer. Mais recentemente, a revisão dos resultados de publicações mais antigas, juntamente com as investigações realizadas recentemente, apontam para que a Doença de Alzheimer possa ser, na verdade, uma condição metabólica inerente a um aumento da resistência à insulina, i.e., um tipo de diabetes – diabetes tipo 3. Deste modo, são cada vez mais os investigadores que se debruçaram a compreender melhor esta patologia deste novo ponto de vista, assim como a encontrar novas estratégias de tratamento. Este trabalho pretende apresentar esta nova visão da doença de Alzheimer ligada à resistência à insulina.

Abstract

Alzheimer's Disease is the most common form of dementia in the western hemisphere. It is a neurodegenerative condition that has been intensively studied for the past three decades. Although initially was thought that it could be a genetic disorder, the numbers indicate that only 5 to 10% of the cases have genetic origins and usually they manifest prior to the age of 65, whereas in 90 to 95% of the cases the genetics factor is close to irrelevant.

Over the last years there has been a paradigm shift related to the real origin for the development of the disease. Intensive research has identified multiple interactive and parallel mechanisms, ranging from genomics, amyloid- β peptides, oxidative and inflammatory factors, likely causative of the development of Alzheimer's disease. However, the review of older publications and the current investigations point that Alzheimer's Disease may be, in fact, a metabolic condition inherent to an increase in insulin resistance i.e., a form of diabetes – Diabetes type 3. Hence, there is a growing number of researchers that struggle to better understand this disease, as well as to find new treatment strategies. In this work I will discuss this new paradigm of AD in connection to insulin resistance.

I. A Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) foi descrita pela primeira vez em 1907 pelo psiquiatra alemão Dr. Alois Alzheimer. Este, ao realizar um estudo histopatológico do cérebro da sua paciente que sofria de demência, Auguste Deter, de 55 anos, verificou a presença de dois tipos de lesões cerebrais, chegando, assim, à conclusão da existência de uma doença distinta do córtex cerebral (O'Brien e Wong, 2011). Mais de 100 anos depois, graças às técnicas científicas actuais e às novas linhas de pensamento, houve uma evolução significativa na compreensão desta doença.

Na DA, 10 a 15 anos antes do surgirem os primeiros sintomas, ocorrem duas lesões principais no cérebro, as mesmas que foram inicialmente observadas por Alois Alzheimer: as placas senis, compostas por peptídeo β -amiloide – isoladas e purificadas pela primeira vez em 1984 por Glenner & Wong (Glenner e Wong, 1984) –, e as tranças neurofibrilares, compostas por proteínas Tau hiperfosforiladas, descobertas em Princeton, no ano de 1975, no laboratório de Mark Kirschner (Figura 1). (Mandal, [s.d.]) O aparecimento destas lesões leva a sintomas típicos da doença, que começam com problemas de memória, perda da capacidade de reconhecer pessoas e objectos, dificuldades na comunicação verbal e incapacidade de realizar actividades de vida diárias - AVDs.

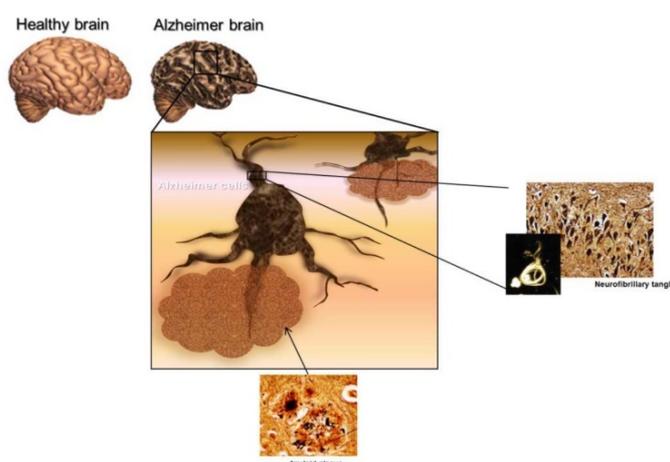


Figura 1 – Placas Senis e Tranças Neurofibrilares.

(Son, Shin e Mook-jung, 2010)

A deterioração cerebral e a perda progressiva da capacidade cognitiva, associada aos sintomas supracitados traduzem-se no termo clínico de demência (O'Brien e Wong, 2011), cujo maior factor de risco é, sem dúvida, a idade (la Monte, de, 2009).

Estudos apontam que, habitualmente, a DA tem um início e instalação tardia, e, a sua origem é, na maioria dos casos, esporádica, sendo classificada como DA Esporádica (DAE). Por outro lado, esta doença pode ser derivada de fenómenos genéticos, sendo designada de DA Familiar (DAF) (Piaceri, Nacmias e Sorbi, 2013). Segundo Piaceri *et al.* (2013), a DAF surge na consequência de mutações que ocorrem ao nível de três genes importantes: o gene da Proteína Precursora Amiloide (PPA) e os genes da Presenilina 1 e 2 (PSEN 1 e PSEN 2).

Estas mutações, juntamente com a hereditariedade do alelo $\epsilon 4$ da Apolipoproteína E (ApoE – $\epsilon 4$), vão levar a um aumento da produção de peptídeos β -amiloides e consequente deposição no cérebro (M. de la., Monte, 2012), levando, assim, ao aparecimento da doença.

1.1. Placas Senis - Peptídeo β Amilóide

O Peptídeo β -Amiloide (P β A) é o principal constituinte das placas senis, nomeadamente o P β A40 e o P β A42. É importante entender os mecanismos através dos quais surge o P β A, uma vez que as placas senis são uma das principais lesões cerebrais na DA, como já referido anteriormente (Zheng e Koo, 2006).

O P β A provém da clivagem de uma proteína trans-membranar, denominada de Proteína Percursora Amiloide (PPA), que se encontra localizada à superfície dos neurónios. Esta proteína faz

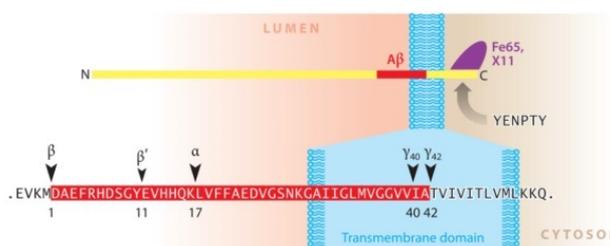


Figura 2 – Proteína Percursora Amiloide.

(O'Brien e Wong, 2011)

parte de uma família de proteínas trans-membranares, com domínio N-terminal extracelular relativamente grande (Figura 2) (O'Brien e Wong, 2011), cuja função não é bem conhecida, ainda que haja indícios do seu um efeito positivo no crescimento neuronal (Oh et al., 2009), quer a nível da saúde dos neurónios, quer a nível da sua motilidade.

A PPA é produzida no cérebro, a nível dos neurónios (Lee et al., 2008). Após a sua formação no Retículo Endoplasmático Rugoso (RER) e processamento a nível do Complexo de Golgi (CG), esta proteína pode ser transportada para a membrana do axónio ou metabolizada. O transporte da PPA é mediado por vesículas revestidas por clatrina, as quais se vão

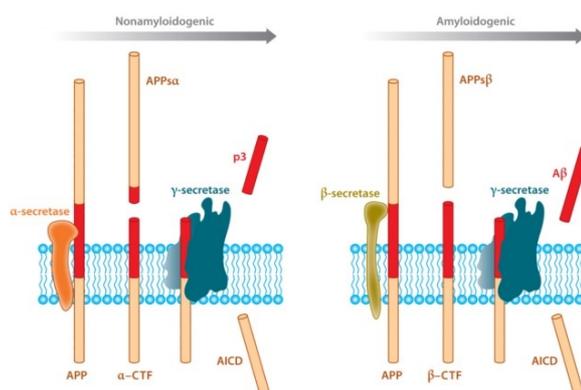


Figura 3 – Proteólise da PPA.

(O'Brien e Wong, 2011)

fundir com a membrana do axónio, passando esta proteína a estar à superfície do neurónio (O'Brien e Wong, 2011). Por sua vez, a metabolização da PPA ocorre muito rapidamente (Lee et al., 2008), existindo várias vias pelas quais pode ocorrer, originando, em alguns casos, o P β A. Deste modo, a metabolização da PPA pode classificar-se em proteólise

amiloidogénica e não-amiloidogénica, de acordo com a formação ou não do P β A, respectivamente (Figura 3).

A metabolização da PPA, ocorre tanto na região *trans* do CG, como à superfície da célula. Após o seu processamento no CG, esta proteína pode ser transportada directamente para a superfície da célula, a partir de onde pode ser endocitada e transportada para um endossoma, ou para um compartimento endossomal, localizado na região *trans* do CG. Quando a PPA se encontra na superfície da célula, esta sofre proteólise não amiloidogénica,

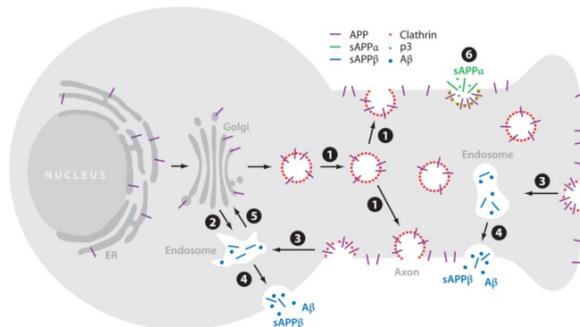


Figura 4 – Metabolismo da PPA.

(O'Brien e Wong, 2011)

através da acção das α -secretase e da acção da γ -secretase, um processo através do qual não se forma o P β A. Por sua vez, nos endossomas, a PPA sofre uma proteólise amiloidogénica, onde, pela acção de duas enzimas, a protease BACE I (β -site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme) e a γ -secretase, origina o P β A, que é depois libertado para o

espaço extracelular (Figura 4).

A BACE I é uma protease aspartática transmembranar, que actua sobre o domínio extracelular da PPA, nos locais +I ou +II, dependendo se o corte ocorre exactamente antes do aminoácido I da porção do P β A da PPA, ou exactamente antes do aminoácido número II da mesma. Após ter sofrido a acção desta protease, a PPA é clivada na região C-terminal pelo complexo γ -secretase. Este corte pode dar-se em qualquer um dos locais dessa região, desde +40 a +44, sendo que os cortes mais comuns ocorrem no local +40 e +42, originando (1) o P β A (P β A40 e P β A42, respectivamente), que é libertado do endossoma para o espaço extracelular, e (2) a secção intracelular da PPA (O'Brien e Wong, 2011).

A razão pela qual acontecem os dois processos, bem como o factor que os medeia, não são bem claros. No entanto, existem evidências de que a ocorrência do processo amiloidogénico está relacionado com a segregação da PPA e da BACE I nos rafts lipídicos, promovendo a proteólise

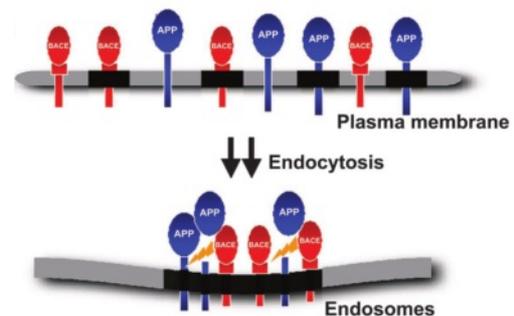


Figura 5 – Rafts lipídicos.

(Ehehalt et al., 2003)

amiloidogénica (O'Brien e Wong, 2011). Enquanto que, na superfície celular os *rafts* lipídicos são pequenos e muito dispersos, levando a que a PPA e a BACE I estejam distanciadas, o que dificulta a proteólise, na membrana endossomal esta ocorre mais facilmente, uma vez que os *rafts* lipídicos, que contêm a enzima e a PPA, entram em contacto mais facilmente (Figura 5) (Ehehalt *et al.*, 2003). Para além deste facto, a presença da lipoproteína de baixa densidade LRP I pode desempenhar um papel importante no processo, pelo facto de aparentar a promoção da endocitose da PPA (Lee *et al.*, 2008).

O P β A, para além de formar as placas senis, também aparenta ser neurotóxico, o que pode explicar alguns aspectos patológicos da DA, como, por exemplo, a inflamação e os danos oxidativos. Adicionalmente, estes peptídeos também controlam o corte e a fosforilação das proteínas Tau – processo crucial na formação das tranças neurofibrilares (TNF) (O'Brien e Wong, 2011).

1.2. Tranças Neurofibrilares - Proteína Tau

Os neurónios são células com uma morfologia muito complexa, pelo que qualquer mudança na mesma pode afectar a função e o comportamento do neurónio, podendo levar a processos patológicos (Avila *et al.*, 2004).

Um dos componentes principais do citoesqueleto destas células são os microtúbulos, estruturas muito dinâmicas que, nos neuroblastos, os precursores dos neurónios, podem associar-se e formar estruturas em qualquer direcção. Contudo, a partir do momento em que o neuroblasto se diferencia em neurónio, os microtúbulos são estabilizados em posições mais específicas e formam extensões celulares, nomeadamente as dendrites ou os axónios. Esta estabilização, segundo estudos, é feita por proteínas associadas a microtúbulos (PAM), mais especificamente as PAM 1A, PAM 1B, PAM 2 e a Proteína Tau, que se encontram dispersas de forma heterogénea na célula. Indícios demonstram que, nos microtúbulos das partes distais dos axónios, as proteínas Tau são a PAM mais comuns (Avila *et al.*, 2004).

Qualquer alteração na quantidade ou na estrutura das proteínas tau pode afectar a sua função estabilizadora, levando, por sua vez, à alteração da organização dos microtúbulos. Como consequência, podem ocorrer alterações na localização de organelos celulares, como os lisossomas e as mitocôndrias, bem como alterações na estrutura celular. Estas ocorrem nas diferentes isoformas da proteína tau, as quais têm origem a partir da tradução de várias espécies de mRNA derivado de um *splicing* alternativo do RNA nuclear transcrito. Existem evidências de que, dependendo dos isómeros presentes e das respectivas alterações, que podem ocorrer em diferentes locais, há o desenvolvimento de diferentes patologias, uma vez

que a interação entre os microtúbulos e as proteínas tau é comprometida e há uma desorganização e destabilização dos microtúbulos do citoesqueleto (Avila *et al.*, 2004).

Das várias alterações que a proteína tau pode sofrer, como fosforilação, glicosilação, ubiquitinação, oxidação e glicação, a fosforilação é a alteração mais estudada. Pensa-se que a fosforilação das proteínas tau pode ocorrer mais facilmente em locais que apresentem aminoácidos de serina ou de treonina. Estes locais foram divididos em duas grandes classes: os que são fosforilados por cinases direccionadas pela prolina – e.g. Proteína Cinase da Tau 1 (GSK3), Proteína Cinase da Tau 2 (CDK5), Cinase MAP, entre outras – e aqueles que são fosforilados por cinases não direccionadas pela prolina – e.g. Proteína Cinase A (PKA), Proteína Cinase C (PKC), Cinase Calmodulina II (CaM) entre outras. Em muitos casos, é esta fosforilação que regula a associação das proteínas tau aos microtúbulos ou à membrana, o que significa que é a via principal de regulação da função das proteínas tau.

A fosforilação das proteínas tau é altamente regulada no cérebro fetal e diminui à medida que se progride na idade. Este facto leva a que hajam mais alterações nas proteínas tau, nomeadamente pela proteína GSK3, que as fosforila várias vezes, originando proteínas tau hiperfosforiladas. Como consequência, estas acumulam-se e originam filamentos helicoidais emparelhados (FHE) que, por sua vez, se agregam em tranças neurofibrilares (TNF), outra das lesões típicas da DA. Ainda que a proteína GSK3 tenha um papel importante neste processo, evidências apontam que esta não é a única cinase importante, uma vez que, a fosforilação das proteínas tau é facilitada pela fosforilação prévia da CDK5 (Avila *et al.*, 2004).

2. A Doença de Alzheimer – uma doença metabólica

Durante os últimos 30 anos, a investigação concentrou-se nas lesões acima descritas como sendo a etiologia da DA, em vez de uma possível consequência da cascata neurodegenerativa. Consequentemente, esta abordagem limitou significativamente os avanços na compreensão da doença, bem como o aparecimento de novos tratamentos. No entanto, os contributos mais recentes de inúmeros investigadores levaram ao aparecimento de conceitos alternativos, abrindo assim as portas para novas possibilidades de investigação e estratégias de tratamento (M. de la Monte, 2012).

As mais recentes investigações apoiam o conceito de que a DA representa, no fundo, uma doença metabólica, em que o consumo de glucose cerebral, bem como a produção de energia estão comprometidas (M. de la Monte, 2012). Aparentemente, as anormalidades

metabólicas cerebrais relacionadas com a resistência à Insulina e ao Factor de Crescimento *Insulin-like* (IGF – *Insulin-like growth factor*) levam à interrupção de vias de sinalização neuronal que garantem e regulam a sobrevivência neuronal, a produção de energia, expressão génica e plasticidade celular (Frölich *et al.*, 1998; Steen *et al.*, 2005), uma vez que as comprometem e provocam a sub-regulação de genes-alvo responsáveis pela homeostasia colinérgica.

Segundo Suzanne de la Monte (2012), a inibição da sinalização da insulina ou do IGF leva a uma neurodegeneração típica da DA, por aumento:

- Da actividade das cinases que hiperfosforilam as proteínas tau;
- Da Expressão e acumulação do peptídeo β A;
- Dos níveis de oxidação e stress;
- Da geração de espécies reactivas de oxigénio e de nitrogénio, que danificam as proteínas, o DNA, o RNA e os lípidos;
- Da disfunção das mitocôndrias;
- Da activação de cascatas que levam à inflamação e à morte da célula (M. de la Monte, 2012).

Estes fenómenos estão relacionados com a insulina e o IGF no cérebro, pelo que é imperativo perceber melhor a sua função.

2.1. Insulina e *Insulin-like Growth Factor*

A insulina é uma hormona constituída por cinquenta e um aminoácidos, produzida e secretada no pâncreas pelas células β dos Ilhéus de Langerhans. Habitualmente é rapidamente secretada aquando do aumento dos níveis de glucose no sangue (Huang, Lee e Hsu, 2009). Por sua vez, os IGFs são polipeptídeos que se assemelham com moléculas de próinsulina, as precursoras da insulina. Um dos IGFs, o IGF I encontra-se maioritariamente no cérebro e liga-se a receptores de IGF ou a receptores de insulina (IR). Este, para além de se assemelhar às moléculas de próinsulina, tem uma acção semelhante a esta (Clemmons, 2007).

A insulina e o IGF modulam o crescimento neuronal, o metabolismo, a sobrevivência neuronal, bem como a migração, expressão génica, síntese de proteínas, organização do citoesqueleto, plasticidade e formação de sinapses (D'Ercole *et al.*, 1996). Estes efeitos são mediados pela activação intrínseca dos receptores tirosina-cinases, que, por sua vez, fosforilam proteínas-substrato do receptor de insulina (proteínas IRs – *insulin receptor substrates proteins*). Estas proteínas IRs transmitem um sinal intracelular que medeia o crescimento, metabolismo e viabilidade do neurónio através da interacção com outras

moléculas que contêm o domínio SH2 (*Src Homology 2*), moléculas muito importantes, uma vez que fazem a ponte entre moléculas fosforiladas de tirosina e proteínas terças, de forma a transmitir um sinal intracelular. Uma destas moléculas é a subunidade reguladora p85 da fosfatidilinositol-3-cinase (PI3 cinase). A PI3 cinase estimula o transporte de glucose e inibe a apoptose através da activação do complexo PKB e pela inibição da GSK3 através da sua fosforilação (la Monte, de, 2009; Son, Shin e Mook-jung, 2010). A activação acima referida garante a integridade da membrana mitocondrial e inibe a produção de radicais que podem danificar o DNA mitocondrial e levar a processos pró-apoptóticos (la Monte, de, 2009). Ou seja, ao haver uma resistência à insulina ou ao IGF e assim uma sinalização contínua deficiente, há uma diminuição do metabolismo energético devido ao *uptake* reduzido de glucose e à produção diminuída de ATP. A diminuição da produção de ATP interfere com a homeostasia celular, com a permeabilidade da membrana e com os processos fundamentais de manutenção e remodelamento das sinapses, importantíssimos nos processos de aprendizagem e criação de novas memórias (la Monte, de, 2009).

Tendo em conta a função da insulina e do IGF no sistema nervoso central (SNC), existem evidências que apoiam a hipótese de que lesões como as tranças neurofibrilares e as placas senis são, de facto, a consequência de um metabolismo cerebral alterado que levam ao aparecimento dos sintomas da DA, ao invés da sua causa.

2.2. A Resistência à insulina e as Placas Senis

Sabe-se que na DA, os peptídeos de P β A 40 e P β A 42, resultantes do processamento da PPA, chegam ao espaço extracelular e formam fibrilas oligoméricas solúveis ou então agregam-se em placas insolúveis maiores, devido a um aumento da expressão génica do PPA e a um aumento da proteólise amiloidogénica.

Também é um facto que, na DAF, mutações que ocorrem no gene PPA e nos genes PSEN1 e PSEN2, bem como apresentar o alelo ϵ 4 da ApoE leva a um aumento da produção e deposição dos peptídeos β A no espaço extracelular do cérebro. Contudo, os casos de DAF representam cerca de 5 – 10% dos casos registados, enquanto os casos de DAE representam 90% ou mais (M. de la Monte, 2012).

Nos últimos anos têm surgido investigações no sentido de perceber se a resistência à insulina é uma causa ou uma consequência dos depósitos de P β A. O que é surpreendente é que os resultados dos estudos realizados apoiam os dois conceitos: a resistência à insulina é uma causa da acumulação do P β A no cérebro, que, por sua vez, é responsável pelo aumento da resistência à insulina (M. de la Monte, 2012) (Figura 6).

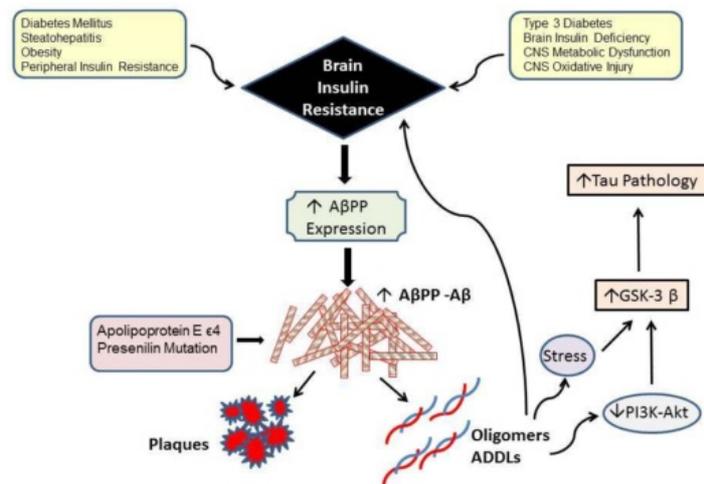


Figura 6 – Formação de Placas Senis.

(M. de la Monte, 2012)

Os indícios apontam para a possibilidade de a presença da insulina acelerar o processo de transporte das PPA da região *trans* do complexo de Golgi para a membrana celular, estimulando a sua secreção (Watson *et al.*, 2003). Assim, inibe a acumulação intracelular das PPA, bem como a degradação destas pela enzima degradante de insulina (EDI) (Gasparini *et al.*, 2001). Apesar de não existir uma correlação clara entre a presença da insulina no cérebro e o aumento da carga β -amiloide, o que parece ser evidente é que, ao haver um problema na sinalização da insulina, pode haver uma alteração no processamento do P β A, bem como na sua *clearence*.

Outros resultados apontam para a possibilidade de a acumulação do P β A exacerbar o problema, uma vez que este compete com a insulina na sua ligação ao receptor de insulina ou, pelo menos, diminuir a sua afinidade com o mesmo (Ling *et al.*, 2002). Para além disso, os oligómeros de β A inibem a transmissão de sinais estimulados pela insulina, através da diminuição da sensibilidade e da superfície dos receptores de insulina. Mais, a acumulação intracelular do peptídeo β A afecta a activação do complexo PKB/PI3 Cinase que prejudica a sinalização de sobrevivência da célula, a activação da GSK3 e, portanto, leva à hiperfosforilação das proteínas tau (M. de la Monte, 2012).

2.3. Resistência à insulina e as Tranças Neurofibrilhares

Como já foi referido, a maioria das tranças neurofibrilares são constituídas por agregados insolúveis de proteínas tau hiperfosforiladas e ubiquitinadas devido à activação de cinases dirigidas por prolina, sendo uma delas a GSK3. Como resultado, as proteínas tau

separam-se dos microtúbulos e agregam-se entre elas, formando os FHE que, por sua vez, formam tranças neurofibrilares (M. de la Monte, 2012) (Figura 7).

A acumulação intraneuronal de proteína tau fosforilada prejudica a estrutura do citoesqueleto e o transporte axonal, levando a uma desconexão sináptica, degeneração do neurónio e, em última instância, à sua morte.

Muitas são as evidências que sugerem que a resistência à insulina e ao IGF são a causa dos fenómenos supracitados e que esta leva à inibição da sinalização que estimula o crescimento e a sobrevivência neuronal.

Para além disso, esta resistência afecta negativamente a sinalização celular que depende da PI3 Cinase e PKB, induzindo a activação da GSK3. Esta cinase, como já foi referido, juntamente com a CDK5 são as maiores responsáveis pela fosforilação das proteínas tau. O facto de as proteínas fosfatases 1 e 2A serem inibidas também contribuem para o aumento dos FHE, uma vez que não removem os grupos fosfato de forma efectiva. Mais, a expressão do gene da proteína tau é afectada negativamente

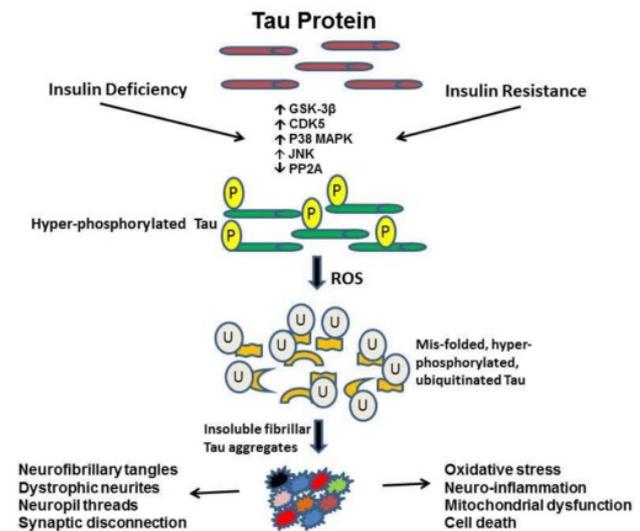


Figura 7 – Formação de Tranças Neurofibrilares.

(M. de la Monte, 2012)

devido à fraca sinalização pela insulina e pelo IGF. Isto traduz-se na incapacidade de gerar proteínas tau solúveis em número suficiente (M. de la Monte, 2012).

Em suma, o aumento da resistência à insulina leva a um baixo número de proteínas Tau solúveis capazes de desempenhar a sua função correctamente e, simultaneamente, a um aumento do número de proteínas tau fosforiladas, quer seja pela activação induzida das cinases, quer pela inibição das fosfatases.

2.4. Resistência à insulina e o Stress Oxidativo

O metabolismo correcto da glucose, a sua utilização, a manutenção da homeostasia cerebral e a produção de ATP necessário para os diversos processos que ocorrem no neurónio, são processos modulados pela presença e sinalização através da insulina e do IGF. Observou-se que a falha desta sinalização ocorre imediatamente antes dos primeiros sinais

de disfunção cognitiva ou ao mesmo tempo, o que apoia a ideia de que possa ter um papel muito importante na DA (Steen *et al.*, 2005).

Sabe-se que o *uptake* de glucose e a sua utilização são dependentes do transporte da glucose. O transportador de glucose 4 (GLUT4) é muito abundante no cérebro, principalmente no lobo temporal, que é das zonas afectadas na DA. A insulina tem um papel crítico, uma vez que induz a expressão do gene GLUT4 e o transporte da proteína até à membrana, de forma a promover a captação e consumo de glucose, permitindo, assim, o crescimento neuronal necessário para a aprendizagem e para a criação de novas memórias. O facto de não se observar uma falta significativa de GLUT4 em análises cerebrais de doentes com DA *post-mortem* sugere que, muito provavelmente, nestes casos, o transporte de GLUT4 do citoplasma até à membrana pode estar comprometido. (M. de la Monte, 2012)

A resistência à insulina e ao IGF provoca um aumento do stress oxidativo, uma diminuição da função mitocondrial e leva a processos pró-inflamatórios através da activação de citocinas.

O stress oxidativo leva ao aparecimento de espécies reactivas de oxigénio e de nitrogénio (ROS e RNS respectivamente) que podem facilmente atacar e modificar, quimicamente, organelos e outras estruturas subcelulares. O resultado dessas modificações (que podem ocorrer a nível do DNA, RNA, proteínas e lípidos) é a perda da estrutura e função celular, levando à perda da sua integridade. Consequentemente, dá-se a perda da integridade da membrana celular, alteração da estrutura do citoesqueleto com atrofio e interrupção sináptica, perda de plasticidade e da capacidade de sinalização do neurónio e dos seus processos internos necessários para a manutenção da homeostasia, provocando, portanto, a sua morte (M. de la Monte, 2012).

Simultaneamente ao stress oxidativo, dá-se a disfunção mitocondrial, comprometendo a produção de ATP. Este processo também leva ao aparecimento de ROS que, por sua vez, leva a activação de citocinas em resposta a processos neuro-inflamatórios por parte das células da microglia e astrócitos. Existe um processo de *feedback* positivo, na medida em que estas respostas neuro-inflamatórias levam a um aumento do stress oxidativo, da disfunção dos organelos da célula e das sinalizações pró-apoptóticas, aumentando a resposta neuro-inflamatória. Para além disso, o stress oxidativo provocado pela falta ou resistência à insulina e ao IGF induz a expressão exagerada do gene PPA e da libertação do peptídeo β A, bem como à activação das cinases responsáveis pela hiperfosforilação das proteínas tau (M. de la Monte, 2012).

3. A Doença de Alzheimer – Diabetes tipo 3?

Os resultados obtidos a partir dos estudos efectuados na DA, nomeadamente as modificações na utilização de insulina, a produção reduzida de ATP, o reduzido armazenamento de energia e a disfunção mitocondrial, levaram a que se ponderasse que estes fenómenos surgem devido a uma diminuição da sensibilidade à insulina e ao IGF por parte dos receptores neuronais. Hoyer foi entre os primeiros investigadores a relacionar as anormalidades acima referidas da doença de Alzheimer com a resistência à insulina, sugerindo que esta possa ser um género de Diabetes tipo 2 cerebral (Hoyer, 2002).

Esta hipótese foi investigada através da análise *post-mortem* de doentes com DA, de forma a determinar se a neurodegeneração estaria associada às anormalidades na expressão dos genes que codificam a insulina, o IGF 1, o IGF 2, os seus receptores e os seus mecanismos de sinalização (Steen *et al.*, 2005). Esta hipótese foi apoiada pelos resultados obtidos, bem como demonstraram que os mecanismos de sobrevivência neuronal (dependentes da insulina), a expressão das proteínas tau, a função mitocondrial e o metabolismo energético estavam alteradas. Tendo em conta que as anormalidades encontradas foram semelhantes às anormalidades causadas por patologias como a Diabetes Mellitus tipo 1 e 2 (DM tipo 1 e DM tipo 2 respectivamente) – apesar de nenhum dos sujeitos testados apresentarem qualquer uma das duas patologias –, o conceito de que a DA possa eventualmente ser um tipo de diabetes cerebral foi apoiado, pelo que foi proposto e inserido o termo *Diabetes tipo 3*.

3.1. Relação Diabetes Mellitus tipo 2 – Diabetes Mellitus tipo 3

A questão que se coloca de seguida é como poderá a resistência à insulina extra-SNC (sistema nervoso central) – verificada em patologias como a diabetes tipo 2 e esteatose hepática não alcoólica – levar à neurodegeneração vista na DA. Estudos apontam que, de facto, acontece. Isto é, a diabetes tipo 2 é um factor de risco significativo para o desenvolvimento da DA. Contudo, ao mesmo tempo, existem estudos que mostram que o desenvolvimento das duas patologias é independente. Este resultado poderá ser explicado pelo facto de a resistência à insulina se poder dar em um ou mais órgãos, de forma independente (de la Monte, de e Wands, 2008).

As investigações mais recentes têm tido como objectivo explicar se (e como) a DM tipo 2 e as doenças associadas à DM tipo 2 podem levar à demência, neste caso em particular, à DA.

A DM tipo 2 é uma patologia comum nos dias de hoje, devido ao aumento da obesidade e ao aumento da esperança média de vida. Uma vez que as estratégias terapêuticas implementadas têm sido eficazes, a população com DM tipo 2 tem tido um aumento na esperança média de vida, o que leva ao aparecimento de novos potenciais problemas, sendo um desses problemas a demência (Strachan *et al.*, 2011).

A doença desenvolve-se principalmente segundo dois mecanismos. Em primeira instância, as células β do pâncreas aumentam a secreção de insulina em resposta à resistência à insulina verificada, causando hiperinsulinémia, mantendo os níveis de glucose dentro dos parâmetros normais. Quando estas células começam a falhar, a insulina secretada não é suficiente para manter os valores de glucose dentro dos limites aceitáveis, havendo um aumento consequente destes, levando à pré-diabetes e à DM tipo 2. Estes mecanismos também são responsáveis pelo aparecimento de outras condições, nomeadamente a síndrome metabólica, que inclui hipertensão, dislipidémia e níveis de inflamação sistémica elevados (Luchsinger e Gustafson, 2009).

De um ponto de vista fisiopatológico, é difícil perceber o mecanismo principal que relaciona a DM tipo 2 com o aparecimento da DA; i.e., se é a glicémia elevada, hipertensão, resistência à insulina, ou os factores relacionados com o tecido adiposo, visto que tudo parece ocorrer de forma sequenciada (Li, Song e Leng, 2015).

No artigo publicado por Li, Song e Leng, são apresentados vários estudos que ligam as condições inerentes à DM tipo 2 e ao aparecimento da DA. Para além disso, é apresentado um possível mecanismo com base em todos os factos e conceitos conhecidos até à data, apoiados por resultados de estudos efectuados.

3.2. Mecanismo

A primeira evidência molecular que liga a DM tipo 2 e a DA surgiu a partir de estudos que demonstraram que os oligómeros βA se ligam aos neurónios do hipocampo, provocando a remoção da proteína-substrato dos receptores de insulina (IRs) nas dendrites. Isto leva a uma diminuição da sensibilidade à insulina e consequente aumento da resistência à insulina, levando a um aumento dos seus níveis. Os níveis de insulina aumentados, bem como o aumento no número dos peptídeos βA , faz com que seja activada a sinalização da cinase N-terminal C-jun (JNK) pelo factor necrótico tumoral (FNT), resultando na fosforilação dos IRs, aumentando a resistência à insulina, bem como a activação da GSK3, levando a uma desregulação da fosforilação das proteínas Tau. Assim, deixa de haver uma inibição na produção do peptídeo βA , levando a uma aceleração do seu transporte a partir do

complexo de Golgi para a membrana celular e conseqüentemente existe aumento secreção no espaço extracelular. Em situações normais, os peptídeos β A seriam transportados pela albumina e outras moléculas transportadoras para fora do espaço inter-neuronal, mas o aumento dos níveis de insulina e IGF cerebral prejudica este transporte. Mais, a enzima degradante da insulina, também em situações normais, também é responsável pela degradação de parte dos peptídeos β A que se possam acumular no cérebro, mas, uma vez que os níveis de insulina se encontram aumentados, este seu papel está comprometido, levando à subsequente acumulação de peptídeos β A no espaço extracelular (Li, Song e Leng, 2015) (Figura 8).

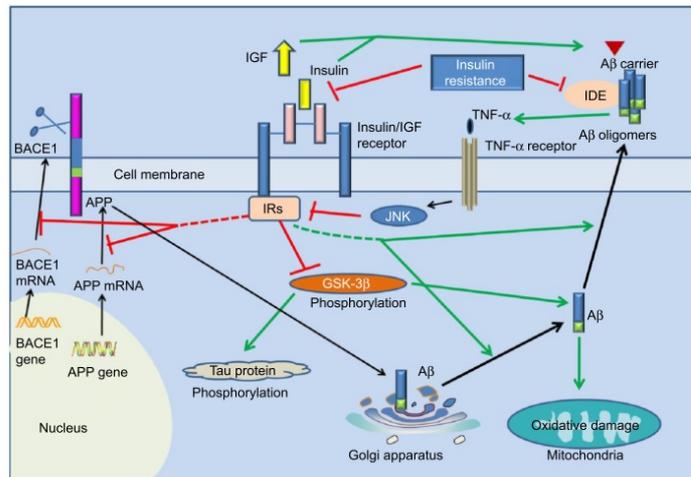


Figura 8 – Relação entre DA e DM tipo 2.

(Li, Song e Leng, 2015)

3.3. Perspectivas de tratamento

Tendo em conta o papel da DM tipo 2 na relação com a DA, é possível que alguma das estratégias de tratamento da DM2 sejam benéficas na DA (Figura 9).

3.3.1. Insulina intranasal

Esta forma de administração de insulina tem vindo a ser muito estudada, uma vez que permite a administração mais rápida de insulina directamente no SNC, através de vias axonais e dos canais perivasculares dos nervos trigêmeo e olfactivo, diminuindo os efeitos secundários possíveis, tais como a hipoglicémia, quando comparados com a administração sistémica de insulina (Reger *et al.*, 2008). Estudos demonstraram que a capacidade de recordar um acontecimento e a capacidade de concentração melhorou com a administração intranasal de insulina (Craft *et al.*, 2012; Reger *et al.*, 2008). Contudo, existem estudos que demonstram que esta possibilidade de tratamento é limitada, uma vez que os seus efeitos benéficos variam, dependendo se apresentam ou não o alelo ϵ 4 da ApoE. Nos indivíduos ApoE- ϵ 4 positivos, contrariamente ao esperado, verificou-se que o tratamento provoca uma diminuição da capacidade cognitiva (Reger *et al.*, 2006). Conclui-se, assim, que esta possa ser uma das vias de tratamento a seguir, no entanto o facto de não ser claro como é que os

indivíduos com ApoE- ϵ 4 positivo metabolizam a insulina, bem como o número reduzido de ensaios e a curta duração destes, requer mais investigação (Li, Song e Leng, 2015).

3.3.2. *Metformina*

A metformina é um anti-diabético oral (ADO) muito utilizado em situações de DM tipo 2 e é hoje a 1ª linha de tratamento. Trata-se de uma biguanida activa por administração oral que baixa os níveis de glucose sanguínea, uma vez que reduz o *output* de insulina hepática, aumenta o consumo de glucose intestinal, induz processos de armazenamento ou eliminação da glucose mediada pela insulina e diminui a oxidação de ácidos gordos (Li, Song e Leng, 2015).

Embora não seja claro o mecanismo de acção da metformina, existem estudos que indicam que o uso de metformina em pacientes que apresentam simultaneamente DM tipo 2 e DA leva a uma taxa inferior de incidência de desemparelhamento cognitivo (Domínguez et al., 2012).

Os resultados obtidos indicam que é necessário continuar a investigar o assunto, uma vez que existe uma certa disparidade entre uns estudos e outros. Enquanto uns demonstram que o uso de metformina e sulfonilureias (outro ADO) reduzem o risco de demência em 35% (Hsu et al., 2011), outros indicam que o uso de metformina, quando utilizada durante muito tempo, pode ser um factor para o aumento ligeiro do risco de DA (Imfeld et al., 2012).

3.3.3. *Tiazolidinedionas*

As tiazolidinedionas (TZD), também conhecidas como glitazonas, são ADOs agonistas do receptor- γ activado pelo proliferador de peroxissomas (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma* – PPAR- γ). O seu mecanismo de acção envolve a estimulação do PPAR- γ em resposta à insulina, provocando uma diminuição nos níveis sanguíneos de glucose. As TZDs mais bem caracterizadas são a pioglitazona e a rosiglitazona e têm vindo a ser estudadas de forma a compreender se serão potenciais moléculas passíveis de tratar a DA (Li, Song e Leng, 2015).

À semelhança do que sucede com os estudos realizados com metformina, também os estudos realizados com TZDs apresentam resultados díspares. Existem estudos que demonstram claramente uma melhoria dos pacientes no que diz respeito à memória e à atenção selectiva quando tratados com TZDs, embora estes resultados apenas se tenham verificado em indivíduos que não apresentavam o alelo ϵ 4 da ApoE (Risner et al., Watson et

al., 2005). Contudo, existem outros estudos cujos resultados indicam não haver nenhum benefício no tratamento da DA mediante utilização de TZDs (Gold *et al.*, 2010; Harrington *et al.*, 2011).

O que é um facto é que as TZDs apresentam efeitos adversos como edema e falha cardíaca, pelo que a sua utilização tem vindo a ser restrita parcial ou integralmente tanto nos EUA como na Europa (Gold *et al.*, 2010; Harrington *et al.*, 2011; Li, Song e Leng, 2015). Por esta razão, o ideal seria encontrar uma forma de evitar estes efeitos adversos em primeira instância, retomando depois a investigação no tratamento da DA com TZDs.

3.3.4. Agonistas do receptor GLP-1R e inibidores da DPP-4

A GLP (*glucagon-like peptide*) é uma incretina, uma hormona derivada do intestino, que aumenta as secreções de insulina estimuladas pela glucose e inibe a secreção de glucagon. Esta é rapidamente degradada pelas enzimas DPP-4 (*dipeptidil peptidase*) (Li, Song e Leng, 2015), contudo a administração de inibidores específicos da DPP-4 (também conhecidos como gliptinas) podem aumentar a semi-vida das GLPs e, portanto, aumentar a activação de receptores GLP-1R em vários tipos de células (Li, Song e Leng, 2015).

A razão pela qual existe interesse nos agonistas de GLP-1R é o facto de estes melhorarem a sinalização da insulina através de sinalização dependente da proteína G. Mais, estudos indicam que estes agonistas (dos quais se podem destacar a Exendina-4 e a Liraglutida) têm um papel muito importante no controlo da plasticidade sináptica e em alguns processos de formação de memórias, são neuroprotectores, melhoram a cognição (During *et al.*, 2003) e diminuem os níveis de peptídeo β A em cérebros de ratos transgénicos com DA (McClellan *et al.*, 2011).

Relativamente aos inibidores da DPP-4 – sitagliptina e vildagliptina

–, existem evidências de que estes podem ter um efeito benéfico nos processos de aprendizagem e memória em modelos animais (Pintana *et al.*, 2013).

Resta saber se os agonistas do receptor GLP-1R serão benéficos também para indivíduos portadores do alelo E4 da ApoE.

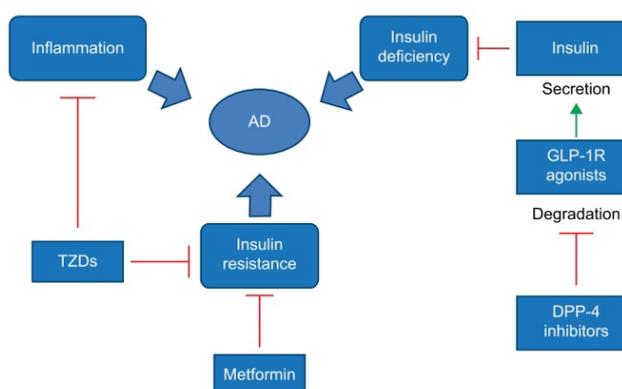


Figura 9 – Perspectivas de Tratamento.

(Li, Song e Leng, 2015)

Esperam-se novos estudos que nos ajudem a compreender melhor se a utilização destas duas terapêuticas será benéfica no tratamento da DA ou se terão algumas limitações, e se for esse o caso, identificá-las e entendê-las (Li, Song e Leng, 2015).

4. Conclusão

A Doença de Alzheimer foi vista, durante décadas, do ponto de vista exclusivamente da disfunção neuronal, nomeadamente a deposição aberrante de proteínas (β -amiloide e Tau fosforilada) ou neuroinflamação. Contudo, foi apenas a partir do momento em que se começou a olhar para a DA como sendo uma possível doença derivada de um problema no metabolismo cerebral que se começou a progredir mais no seu entendimento.

Há hoje evidências crescentes de que a AD esporádica é uma doença metabólica mediada por deficiências do cérebro na resposta do cérebro à insulina, utilização da glucose e metabolismo energético. Sabemos que a DA pode ter origem no deficiente metabolismo da glucose cerebral devido a vários factores de risco, como a idade, sexo, genótipo, dieta, meio envolvente e o grau de educação. Sabemos, também, que este problema está intimamente ligado com o grau de resistência à insulina, razão pela qual podemos definir a DA como sendo a nova forma da diabetes, a *Diabetes Mellitus* tipo 3. Isto é, na AD o cérebro tem uma capacidade deficitária em utilizar eficientemente a glucose no metabolismo energético e em responder a factores tróficos críticos devido à resistência à insulina e IGF.

Tendo em conta o número crescente de indivíduos com *Diabetes Mellitus* tipo 2 e a ligação da resistência à insulina com a DA, é imperativo perceber quais os mecanismos através dos quais esta afecta os neurónios e que levam à sua degeneração e ao aparecimento das lesões típicas, permitindo, assim, encontrar a cura ou, pelo menos, procurar, perceber e explorar novas formas e estratégias de tratamento que permitam melhorar a qualidade de vida dos doentes e também daqueles que os rodeiam.

Os estudos realizados têm vindo a indicar, na maior parte dos casos, que a investigação está no bom caminho. Cada ensaio realizado em que se estude uso de insulina intra-nasal, anti-diabéticos orais, entre outras estratégias como o uso de substâncias anti-inflamatórias, é mais um passo na direcção certa, mas a informação ainda é insuficiente, principalmente no que diz respeito ao tratamento de portadores do alelo $\epsilon 4$ da Apolipoproteína E, que aparentam não ser beneficiados de todo pela maioria dos tratamentos.

A ponte entre a resistência à insulina e a AD não está ainda completamente esclarecida. No entanto, este novo entendimento da fisiopatologia da AD permitirá no futuro abrir novas perspectivas terapêuticas para prevenir ou tratar a AD e a resistência à insulina, verdadeiras epidemias no mundo actual.

5. Bibliografia

AVILA, Jesus *et al.* - Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. **Physiological reviews.** (2004) 84, 361–384.

CLEMMONS, David R. - Modifying IGF1 activity: an approach to treat endocrine disorders, atherosclerosis and cancer. **Nature reviews. Drug discovery.** (2007) 6, 821–33.

CRAFT, Suzanne *et al.* - Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. **Archives of neurology.** (2012) 69, 29–38.

D'ERCOLE, A. J. *et al.* - The role of the insulin-like growth factors in the central nervous system. **Molecular neurobiology.** (1996) 13, 227–55.

DOMÍNGUEZ, Raúl O. *et al.* - Type 2 diabetes and/or its treatment leads to less cognitive impairment in Alzheimer's disease patients. **Diabetes research and clinical practice.** (2012) 98, 68–74.

DURING, Matthew J. *et al.* - Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. **Nature medicine.** (2003), 9 | 173–9.

EHEHALT, Robert *et al.* - Amyloidogenic processing of the Alzheimer β -amyloid precursor protein depends on lipid rafts. **Journal of Cell Biology.** (2003) 160, 113–123.

FRÖLICH, L. *et al.* - Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. **Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996).** (1998) 105, 423–38.

GASPARINI, L. *et al.* - Stimulation of beta-amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal beta-amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.** (2001) 21, 2561–70.

GLENNER, George G.; WONG, Caine W. - Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. **Biochemical and Biophysical Research Communications.** (1984) 120, 885–890.

GOLD, Michael *et al.* - Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. **Dementia and geriatric cognitive disorders.** (2010) 30, 131–46.

HARRINGTON, C. *et al.* - Rosiglitazone does not improve cognition or global function when used as adjunctive therapy to AChE inhibitors in mild-to-moderate Alzheimer's disease: two phase 3 studies. **Current Alzheimer research.** (2011) 8, 592–606.

HOYER, Siegfried - The aging brain. Changes in the neuronal insulin/insulin receptor signal transduction cascade trigger late-onset sporadic Alzheimer disease (SAD). A mini-review. **Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996).** (2002) 109, 991–1002.

HSU, Chih-Cheng *et al.* - Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. **Journal of Alzheimer's disease : JAD.** (2011) 24, 485–93.

HUANG, Chiung-Chun; LEE, Cheng-Che; HSU, Kuei-Sen - The role of insulin receptor signaling in synaptic plasticity and cognitive function. **Chang Gung medical journal.** (2009) 33, 115–25.

IMFELD, Patrick *et al.* - Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. **Journal of the American Geriatrics Society.** (2012) 60, 916–21.

LA MONTE, S. M. DE; WANDS, J. R. - Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. **J Diabetes Sci Technol.** (2008) 2, 1101–1113.

LA MONTE, Suzanne M. DE - Insulin resistance and Alzheimer's disease. **BMB Reports.** . (2009) 42, 475–481.

LEE, Jiyeon *et al.* - Adaptor protein sorting nexin 17 regulates amyloid precursor protein trafficking and processing in the early endosomes. **The Journal of biological chemistry.** . (2008) 283, 11501–8.

LI, Xiaohua; SONG, Dalin; LENG, Sean X. - Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease : from epidemiology to mechanism and treatment. **Clinical Interventions in Aging.**(2015) 10, 549–560.

LING, Xie *et al.* - Amyloid beta antagonizes insulin promoted secretion of the amyloid beta protein precursor. **Journal of Alzheimer's disease : JAD.** (2002) 4, 369–74.

LUCHSINGER, José A.; GUSTAFSON, Deborah R. - Adiposity, type 2 diabetes, and Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's disease : JAD.** (2009) 16, 693–704.

M. DE LA MONTE, Suzanne - Brain Insulin Resistance and Deficiency as Therapeutic Targets in Alzheimer's Disease. **Current Alzheimer Research.** (2012) 9, 35–66.

MANDAL, Ananya - **What are Tau Proteins?** [Em linha] [Consult. 2 ago. 2015]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.news-medical.net/health/What-are-Tau-Proteins.aspx>>.

MCCLEAN, Paula L. *et al.* - The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.** (2011) 31, 6587–94.

O'BRIEN, Rj; WONG, Pc - Amyloid precursor protein processing and alzheimer's disease. **Annual review of neuroscience.** (2011) 1987, 185–204.

OH, Esther S. *et al.* - Amyloid precursor protein increases cortical neuron size in transgenic mice. **Statistica.** (2009) 30, 1238–1244.

PIACERI, Irene; NACMIAS, Benedetta; SORBI, Sandro - Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease. **Frontiers in bioscience (Elite edition).**(2013) 5, 167–77.

- PINTANA, Hiranya *et al.* - DPP-4 inhibitors improve cognition and brain mitochondrial function of insulin-resistant rats. **The Journal of endocrinology**. . ISSN 1479-6805. 218:1 (2013) 1–11. doi: 10.1530/JOE-12-0521.
- REGER, M. A. *et al.* - Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: modulation by APOE genotype. **Neurobiology of aging**. (2006) 27, 451–8.
- REGER, M. A. *et al.* - Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. **Neurology**. (2008) 70, 440–8.
- RISNER, M. E. *et al.* - Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. **The pharmacogenomics journal**. (2015) 6, 246–54.
- SON, Sung Min; SHIN, Hong Joon; MOOK-JUNG, Inhee - Insulin Resistance and Alzheimer's Disease. (2010).
- STEEN, Eric *et al.* - 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 : JAD**. (2005) 7, 63–80.
- STRACHAN, Mark W. J. *et al.* - Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. **Nature Reviews Endocrinology**. (2011) 7, 108–114.
- WATSON, G. S. *et al.* - Insulin increases CSF Aβ42 levels in normal older adults. **Neurology**. (2003) 60, 1899–903.
- WATSON, G. Stennis *et al.* - Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. **The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry**. . ISSN 1064-7481. 13:11 (2005) 950–8. doi: 10.1176/appi.ajgp.13.11.950.
- ZHENG, Hui; KOO, Edward H. - The amyloid precursor protein: beyond amyloid. **Molecular neurodegeneration**. (2006) 1, 5.