



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:

07/02/2025

Data de Aceite:

27/02/2025

Data de Publicação:

28/03/2025

***Autor correspondente:**

Ana Clara Januário da Silva
Discente de Medicina pela
Universidade Federal de Alfenas
Rua Doutor Marcial Júnior, 169,
apto 202, Centro, Alfenas/MG
(31) 991593272
ana.januario@sou.unifal-mg.
edu.br

Citação:

SILVA, A. C. J. et al.
Diabetes tipo 3 e o impacto
para o desenvolvimento da
doença de Alzheimer: uma
revisão integrativa. **Revista
Multidisciplinar em Saúde**,
v. 4, n. 1, 2023. [https://doi.
org/10.51161/integrar/rem/4554](https://doi.org/10.51161/integrar/rem/4554)

**DIABETES TIPO 3 E O IMPACTO PARA O
DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Ana Clara Januário da Silva^{1*}, Camila Alves Lage Santos¹, Flávia Da Ré Guerra², Evelise Aline Soares¹.

¹ Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alfenas - MG. Campus Sede. Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700. Alfenas – MG.

² Departamento de Anatomia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Alfenas – MG. Campus Sede. Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700. Alfenas-MG.

RESUMO

Introdução: A Diabetes Mellitus tipo 3 (DM3) caracteriza-se por ser uma conexão entre a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e a Doença de Alzheimer (DA). Compreende-se a DM3 como uma síndrome metabólica, na qual a resistência à insulina – alteração metabólica presente na DM2 - poderia ser um dos fatores para o processo de neurodegeneração e consequente distúrbio de memória característicos na DA. O objetivo dessa revisão integrativa é avaliar quais as contribuições da Diabetes Mellitus para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer e de que forma ocorrem as alterações cerebrais dos indivíduos acometidos. **Metodologia:** Uma busca de artigos científicos foi realizada nos bancos de dados PubMed e Biblioteca Virtual da Saúde por meio dos descritores “Alzheimer Disease”, “Diabetes Mellitus” e “Diabetes Type 3”. A partir de critérios de inclusão e de exclusão, 31 artigos foram selecionados para compor essa revisão integrativa. **Resultados:** Vias comuns foram encontradas entre a DA e a DM2, sendo estas: desregulação das vias de sinalização da insulina e do IGF-1, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, inflamação, alterações dos metabolismos da glicose e dos lipídios, modificações da proteína beta-amiloide e amiloidose e associações genéticas entre as duas doenças. **Conclusão:** Apesar das vias comuns entre a DM2 e a DA, tais associações ainda não são um consenso entre os pesquisadores e, alguns estudos, demonstraram achados inconsistentes de causalidade entre o diabetes e o declínio cognitivo por neurodegeneração. Nesse sentido, mais estudos são necessários para elucidar a relação entre a DA e a DM2.

Palavras-chave: Declínio Cognitivo, Diabetes Mellitus, Demência, Síndrome Metabólica, Transtornos da Memória.

ABSTRACT

Introduction: Type 3 Diabetes Mellitus (T3DM) is characterized by a connection between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and Alzheimer’s Disease (AD). T3DM is understood as a metabolic syndrome, in which insulin resistance - a metabolic alteration present in T2DM - could be one of the factors for the process of neurodegeneration and consequent memory disorder characteristic of AD. The objective of this integrative review is to

DOI: 10.51161/integrar/rem/4554

Editora Integrar© 2025.
Todos os direitos reservados.

evaluate the contributions of Diabetes Mellitus to the development of Alzheimer's Disease and how brain changes occur in affected individuals. **Methodology:** A search for scientific articles was performed in the PubMed and Virtual Health Library databases using the descriptors "Alzheimer's Disease", "Diabetes Mellitus" and "Type 3 Diabetes". Based on inclusion and exclusion criteria, 31 articles were selected to compose this integrative review. **Results and Discussion:** Common pathways were found between AD and T2DM, namely: dysregulation of insulin and IGF-1 signaling pathways, oxidative stress and mitochondrial dysfunction, inflammation, alterations in glucose and lipid metabolism, modifications of beta-amyloid protein and amyloidosis, and genetic associations between the two diseases. **Conclusion:** Despite common pathways between T2DM and AD, such associations are still not a consensus among researchers, and some studies have shown inconsistent findings of causality between diabetes and cognitive decline due to neurodegeneration. In this sense, further studies are needed to elucidate the relationship between AD and T2DM.

Keywords: Cognitive Dysfunction, Diabetes Mellitus, Dementia, Metabolic Syndrome, Memory Disorders.

1 INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus tipo 3 (DM3) é caracterizada por ser uma conexão entre a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e a Doença de Alzheimer (DA). O termo DM3 foi sugerido em 2014, pelo trabalho de Suzanne M. de La Monte. Essa condição, demonstra evidências que apoiam que a DA pode ser caracterizada por uma síndrome metabólica mediada por uma deficiência na capacidade de resposta à insulina no cérebro. Nesse sentido, a incapacidade da resposta à insulina pelo tecido cerebral contribui para o desenvolvimento de danos, como inflamação, estresse oxidativo, perda neuronal, entre outros (MONTE, 2014). Com esse estudo, o termo DM3 surgiu com o intuito de fornecer uma visão integrada dos mecanismos patogênicos potenciais compartilhados pela DM2 e DA, tendo em vista suas características moleculares e celulares que associam a resistência à insulina com o declínio cognitivo e o déficit de memória em indivíduos idosos (KANDIMALLA *et al.*, 2018).

A Diabetes Mellitus Tipo 2 e a Doença de Alzheimer são condições relacionadas ao envelhecimento que culminam em morbidade e mortalidade significativas para a população mundial (CHORNENKYY *et al.*, 2019). Observa-se certo comprometimento econômico para os países tendo em vista a necessidade de assistência em saúde que essas doenças demandam (JAYARAJ *et al.*, 2023). Nesse sentido, é de interesse para o meio científico o estudo da relação entre essas duas condições. A presente revisão integrativa torna-se, portanto, relevante ao buscar elucidar e sintetizar caminhos fisiopatológicos comuns que associam ambas as doenças. A análise das implicações que as alterações metabólicas provocadas pela DM2 podem promover na etiopatogênese da DA possibilita o incentivo para que novos estudos que visem a melhoria da qualidade de vida e a redução da morbimortalidade da população afetada por essas enfermidades sejam realizados.

O objetivo dessa revisão integrativa é avaliar quais as contribuições do Diabetes Mellitus para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer e de que forma ocorrem as alterações cerebrais dos indivíduos acometidos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, abordagem escolhida por possibilitar a inclusão de uma ampla variedade de estudos. Para sua realização, em primeiro lugar, foi elaborada uma questão-chave, responsável por nortear toda a execução da pesquisa.

A pergunta a ser respondida por essa revisão é: *Qual o impacto da Diabetes Mellitus para o desenvolvimento da doença de Alzheimer?*

Em seguida, foram definidos os critérios iniciais de inclusão dos artigos a serem utilizados para pesquisa, sendo eles: o tema do estudo deve estar em concordância com o tema da revisão; o tempo de publicação do estudo não deve ultrapassar 10 anos (período entre 2013 e 2023); o estudo deve estar disponível em sua forma completa e gratuitamente; o estudo deve estar formatado em inglês, português ou espanhol.

As bases de dados utilizadas foram: Pubmed e BVS (Biblioteca Virtual de Saúde). A estratégia de busca se deu pela utilização dos descritores “Alzheimer Disease”, “Diabetes Mellitus”, “Diabetes Type 3” na barra de pesquisa das plataformas citadas acima.

Dentre os 796 artigos encontrados, 164 foram excluídos por estarem repetidos em ambas as plataformas. Dos 632 restantes, 523 artigos foram excluídos por não possuírem “alzheimer” e “diabetes” no título. Durante a análise, 27 artigos foram excluídos por não estarem disponíveis na sua forma completa e gratuita e 1 artigo não foi incluído nesta revisão por não atender a um dos idiomas propostos.

Com a delimitação das informações a serem extraídas, foi feita a análise, extração e síntese dos dados dos estudos primários. A leitura completa dos artigos motivou a exclusão de outros 50, por não serem excepcionalmente relevantes para a consecução do presente estudo, tendo em vista que fugiam do tema proposto para a análise.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

AA amostra final desta revisão foi constituída por 31 artigos científicos, selecionados pelos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Todos os artigos incluídos foram retirados da base de dados do Pubmed.

Significativa parte dos estudos concluíram que a DM2 e a DA possuem caminhos fisiopatológicos comuns os quais se relacionam com o agravamento de ambas condições, sendo estes: desregulação das vias de sinalização da insulina e do IGF-1; estresse oxidativo e disfunção mitocondrial; metabolismo da glicose; amiloidose; associações genéticas compartilhadas.

Somente 2 estudos concluíram que a DM2 e a DA não possuem correlação com o desenvolvimento e agravamento dessas doenças. O primeiro artigo trata-se de um estudo transversal e se baseia em dados confirmados por autópsia e analisa a presença da diabetes em pacientes com DA clinicamente diagnosticados (com o N de 37 casos com diabetes e 1158 casos sem a diabetes). Dessa análise, o estudo conclui que a alteração neuropatológica em pacientes com a DA e a DM não foi diferente de pacientes que possuíam apenas a DA (SADROLASHRAFI et al., 2021). No segundo artigo, o resultado da análise foi inconsistente com a relação da DM2 e o declínio cognitivo (LI et al., 2017).

A tabela 1 apresenta a caracterização dos estudos selecionados para a composição dessa revisão integrativa.

Tabela 1 - Síntese das considerações apresentadas nos artigos selecionados.

Autores	Principais considerações
Kim et al. (2013)	O estudo clínico demonstra que a intensa clivagem da Tau, mediada pelos altos níveis de glicemia, é um mecanismo potencial para o aumento do risco da DA em pacientes com diabetes, especialmente a DM2.

Vegetatos e Eslick (2013)	Nessa revisão sistemática e meta- análise, evidências epidemiológicas sugerem que a DM2 possivelmente contribui para o desenvolvimento da DA com um aumento de 60% de risco. Todavia, indícios de um papel independente/primário da DM2 na patogênese da DA ainda são incertos.
Blázquez et al. (2014)	A revisão demonstra que a resistência à insulina, agregação amiloide, estresse inflamatório e perturbações cognitivas sugerem processos patogênicos comuns ou relacionados entre a DA e a DM2.
Jayaraman e Pike (2014)	A seguinte revisão analisa a alteração da apolipoproteína E e distúrbios metabólicos (desregulação da insulina e da glicose; inflamação) como fatores de risco que podem regular interação patológicas entre DM2 e DA.
Suzanne M. de la Monte (2014)	A revisão de literatura realizada pela autora evidencia que DM2 e DA possuem vias metabólicas similares, as quais resultam em neurodegeneração.
Li et al. (2015)	Segundo os autores, a relação entre a DM2 e a DA pode ser elucidada por mecanismos presentes na síndrome metabólica, obesidade e hiperinsulinemia.
Sandhir e Gupta (2015)	A revisão demonstra que a ligação entre a fisiopatologia da DM e a DA são advindos de distúrbios metabólicos que cursam com problemas na sinalização molecular, sendo destaque alterações no papel da insulina, com ênfase em FOXO1, mTOR e GSK3 β .
Oskarsson et al. (2015)	Os autores apontam que a amiloidose pode representar uma ligação molecular entre a DM2 e a DA.
Verdile et al. (2015)	Autores apontam nessa revisão estresse oxidativo, acúmulo de A β e disfunção mitocondrial como mecanismos fisiopatológicos comuns entre DM2 e DA.
Mittal et al. (2016)	Essa revisão sistemática apresenta a enzima degradadora de insulina (IDE) como principal fator para que a DM2 associada a DA seja denominada como DM3 devido à alteração de vias metabólicas.
Ahmed et al. (2017)	O presente estudo clínico conclui que proteínas beta amiloide (Ab40 e Ab42), distúrbios no metabolismo da insulina, mudanças no perfil lipídico, aumento da PCR e D-dímero possuem uma associação bidirecional entre a patogênese da DM2 e a DA.
Li et al. (2017)	Os autores concluem nessa revisão sistemática que não há evidências que esclareçam a ligação entre a DM e o declínio cognitivo na DA.
Kandimalla et al. (2017)	Os autores apresentam uma revisão de literatura na qual o declínio cognitivo apresenta íntima relação de causalidade com os seguintes fatores: comprometimento do metabolismo da glicose, resistência à insulina e alterações metabólicas.
(2017)	Essa meta-análise apresenta loci genéticos compartilhados entre DM2 e DA em indivíduos europeus.
Wang et al. (2017)	Nesse estudo experimental foi encontrado uma diminuição do nível de IDE. Nesse sentido, DM2 pode contribuir para o progresso da DA por meio da acumulação de A β .
Li et al. (2018)	Os autores apresentam que as disfunções metabólicas (glicose, desregulação mitocondrial e desregulação do metabolismo lipídico) contribuem com o declínio cognitivo, sendo essas as principais ligações entre a DM2 e a DA.
Chornenkyy et al. (2019)	O estudo experimental analisa os mecanismos pelos quais a DM2 pode criar um ambiente neuronal disfuncional similar a DA, os quais envolvem: acúmulo A β , enzima Gsk3 β e sinalização IR/PI3K/Akt.
Su et al. (2019)	A revisão feita pelos autores evidencia que a DM2 atua como um cofator para a DA, por meio de alterações nas vias de sinalização da insulina, ApoE e a agregação de A β , hiper-fosforilação de tau, inflamação, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial.

Jayaraj et al. (2020)	Os autores discorrem a partir de uma revisão de literatura sobre mecanismos de neurodegeneração e comprometimento cognitivo associado ao diabetes, com ênfase na fisiopatologia da DA.
Madhusudhan et al. (2020)	O estudo demonstra que o comprometimento das vias cerebrais são causados pela resistência à insulina, visto que as alterações nesse metabolismo contribuem com a hiperfosforilação e agregação de placas beta-amiloides.
Nguyen et al. (2020)	Nessa revisão de literatura os autores abordam DM2 e DA como doenças metabólicas independentes. O comprometimento da sinalização da insulina é um mecanismo comum nas duas doenças, assim como disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, alterações no metabolismo de lipídios e de glicose e mudanças proteicas. Como consequência, há o acúmulo de A β .
Sun et al. (2020)	Nesse estudo longitudinal, a DM possui associação com a p-tau via GSK3 β , além disso modera o efeito do alelo ϵ 4 da APOE. Ambos os fatores estão relacionados com o processo de neurodegeneração da DA.
Thomas et al. (2020)	Nessa revisão sistemática e meta-análise, conjuntos de dados de expressão gênica evidenciaram associação entre DM2 e DA.
Chung et al (2021)	O estudo demonstra que a DM2 e a DA podem compartilhar fenômenos fisiopatológicos, incluindo anormalidades na sinalização da insulina nas vias PI3K e MAPK nos tecidos cerebrais, bem como a interrupção da função mitocondrial, autofagia, GLUTs 1 e 3 e estresse oxidativo.
Rojas et al. (2021)	O estudo demonstra que a disfunção mitocondrial com subsequentes níveis elevados de ROS pode apresentar uma complicação fisiopatológica comum na DM, bem como na insulina cerebral anormal associada à DA e no metabolismo da glicose.
Potenza et al. (2021)	Nesse estudo transversal, os autores não encontraram uma relação entre a DM2 e o aumento da patologia da DA.
Sadrolashrafi et al (2021)	Os autores abordam nessa revisão de literatura alterações no metabolismo da glicose e o consequente estresse ao retículo endoplasmático que influencia as modificações pós-traducionais da proteína tau associadas à DA.
González et al. (2022)	Os autores apresentam uma revisão de literatura na qual os seguintes eventos contribuem para a associação fisiopatológica entre DM2 e DA: vias de sinalização de insulina e IGF-1 no cérebro e sua alteração durante a DA e mecanismos patológicos dependentes de GSK3 β e DYRK1A.
Hamzé et al. (2022)	O estudo consiste em uma revisão de literatura na qual mecanismos fisiopatológicos comuns entre DA e DM2 foram apontados: neuroinflamação, estresse oxidativo, produtos de glicolização avançada, disfunção mitocondrial, síndrome metabólica e resistência à insulina.
Michailidis et al. (2022)	Autores apontam nessa meta-análise uma associação genética entre DM2 e DA.
Afzal et al. (2023)	Nessa revisão, os elementos Cu e Fe, este na forma de um grupo prostético heme, estão envolvidos na fisiologia de peptídeos amiloidogênicos (A β , IAPP), assim como na fisiologia da insulina, situação que pode configurar a possível ligação entre a DM e a DA.
Pal e Dey (2023)	

Fonte: Autoras, 2025.

Desregulação das vias de sinalização da insulina e do IGF-1

Recentemente, a ação da insulina no sistema nervoso central (SNC) é foco de estudos. A maior parte da insulina cerebral é proveniente da síntese pancreática, todavia em alguns trabalhos há a sugestão de que esse hormônio também é sintetizado no cérebro (ROJAS *et al.*, 2021; HAMZÉ *et al.*, 2022; MICHAILIDIS

et al., 2022). A insulina periférica chega ao SNC por meio da barreira hematoencefálica (BHE) a partir de um transportador saturável e seletivo no endotélio vascular (HAMZÉ *et al.*, 2022). A síntese central de insulina é corroborada por fatores como a detecção de peptídeo C, RNAm de insulina, entre outros no cérebro (BLÁZQUEZ *et al.*, 2014).

Para além do transporte de glicose para o interior das células, controlando a glicemia, a insulina possui diversas funções a nível do SNC. Em condições fisiológicas, tal hormônio anabolizante atua como fator protetor para a função cerebral e contribui para a prevenção do declínio cognitivo (POTENZA *et al.*, 2021). No que tange aos processos cognitivos, a insulina exerce importante função na manutenção da atenção, do funcionamento executivo, da aprendizagem e da memória (BLÁZQUEZ *et al.*, 2014). Isso se deve ao relevante papel neurotrófico, neuroprotetor e neuromodulatório que esse hormônio exerce por meio de diversas vias de atuação (NGUYEN *et al.*, 2020). Cabe ressaltar a regulação da concentração de certos neurotransmissores pela insulina, tais como acetilcolina, noradrenalina e epinefrina que possuem papéis determinantes no processo de memória (POTENZA *et al.*, 2021).

Os receptores de insulina são expressos em todos os tipos celulares presentes no cérebro e possuem determinadas regiões nas quais são encontrados em maior densidade – hipocampo, hipotálamo, córtex cerebral e bulbo olfatório (KANDIMALLA; THIRUMALA; REDDY, 2017).

Assim como a insulina, o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) exerce papel relevante na sobrevivência neuronal e na manutenção da integridade do SNC (NGUYEN *et al.*, 2020). Além disso, esse hormônio é um notável auxiliar para diversos processos no SNC tais como a neurogênese, a formação de sinapses entre os neurônios e o processo de mielinização. Sendo, portanto, um importante modulador cognitivo e da memória. Os receptores de IGF-1 e de IGF-2 são expressos em maior densidade no hipocampo, córtex cerebral e tálamo (HAMZÉ *et al.*, 2022).

A resistência à insulina e ao IGF-1 é um caminho fisiopatológico comum entre a DA e o DM2. O IGF-1 atua em conjunto com a insulina por via enzimática comum – sistema fosfatidilinositol quinase 3 (PI3-quinase) – e o processo de resistência pode ocorrer por diferentes mecanismos tais como anormalidades no pré-receptor, receptor ou pós-receptor que podem ser fruto de expressão alterada, desvios de ligação ao receptor e mau funcionamento da cadeia de fosforilação (NGUYEN *et al.*, 2020).

No SNC a resistência à insulina e ao IGF-1 é mais aparente no córtex frontal, parietotemporal e cingular, regiões que também são afetadas ao decorrer do processo degenerativo da DA (HAMZÉ *et al.*, 2022). Esse fenômeno, pode ser, portanto, um caminho fisiopatológico comum entre a DA e o DM2, as alterações mais notáveis causadas pela resistência à insulina e/ou ao IGF-1 no cérebro são: saturação das enzimas degradadoras de insulina (IDE), desregulação da via PI3K/AKT e ativação do glicogênio sintase quinase-3 (GSK3) (NGUYEN *et al.*, 2020; SUN *et al.*, 2020; HAMZÉ *et al.*, 2022; MICHAILEDIS *et al.*, 2022).

A IDE é uma metaloendopeptidase dependente de zinco que, além de ser responsável por degradar a insulina, o IGF-1 e outros substratos, degrada o peptídeo A β (CORRALIZA-GOMEZ *et al.*, 2023; HAMZÉ *et al.*, 2022). Sabe-se que a “hipótese da cascata amiloide”, isto é, superprodução ou depuração reduzida de A β resultando em placas amiloides de núcleo difuso e denso, é um dos mecanismos fisiopatológicos utilizado para explicar a DA (SORIA LOPEZ; GONZÁLEZ; LÉGER, 2019). A IDE tem uma maior afinidade pela insulina como substrato do que pela A β , logo em estados de hiperinsulinemia há uma menor degradação de A β devido à inibição competitiva, esse mecanismo é uma das hipóteses utilizadas para relacionar o papel

da insulina e da IDE na fisiopatologia da DA (JAYARAMAN; PIKE, 2014; NGUYEN et al., 2020). Além disso, em um estado de resistência à insulina há redução da ativação da via PI3K/Akt, situação que também culmina na redução da expressão de IDE, conseqüentemente, a degradação de A β é reduzida (HAMZÉ et al., 2022).

É válido ressaltar que os níveis elevados de insulina por si só podem aumentar os níveis extracelulares de A β uma vez que há modulação positiva do complexo γ -secretase, este é responsável por gerar tal peptídeo por meio da clivagem da proteína precursora amiloide (APP) (POTENZA et al., 2021; PAL; DEY, 2023).

A insulina e o IGF-1 por meio da via PI3K/Akt inibem a ativação da enzima GSK3 responsável pela fosforilação da proteína tau, esta participa da estabilização dos microtúbulos auxiliando no transporte axonal (HAMZÉ et al., 2022). Nesse sentido, em estados de resistência aos substratos citados, há redução da via PI3K/Akt e conseqüente aumento da expressão da enzima GSK3 culminando em hiperfosforilação da proteína tau. Tal processo e a conseqüente formação de emaranhados neurofibrilares (*neurofibrillary tangles* – NFTs) alia-se ao acúmulo extracelular de A β como mecanismo fisiopatológico da DA (SORIA LOPEZ; GONZÁLEZ; LÉGER, 2019). Soma-se a esse processo a redução da síntese de acetilcolina provocada pela GSK3, situação que converge com o déficit colinérgico observado na DA (SANDHIR; GUPTA, 2015).

Infere-se, portanto, que a deterioração cognitiva presenciada na DA se relaciona com a incapacidade das células presentes no SNC de responderem à insulina e ao IGF-1 – substratos essenciais para diversas funções cerebrais (PAL; DEY, 2023).

É possível observar que no que se refere à disfunção da insulina e do IGF-1 a DA e o DM2 possuem semelhanças, todavia mais estudos são necessários para uma melhor delimitação dessa relação (BLÁZQUEZ et al., 2014).

Estresse oxidativo e disfunção mitocondrial

O estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial são eventos fisiopatológicos que precedem ou acompanham tanto o DM2 quanto a DA (JAYARAJ; AZIMULLAH; BEIRAM, 2020). As células beta pancreáticas e as células cerebrais são sensíveis ao estresse oxidativo devido à reduzida capacidade antioxidante destas (VERDILE et al., 2015).

Hiperglicemia, resistência à insulina e dislipidemia são mecanismos que acarretam o estresse oxidativo por meio da amplificação de diferentes vias e/ou formação de certos produtos – via do poli-ol, formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) e expressão do receptor de AGEs, proteína quinase C e via da hexosamina – que convergem na produção de superóxidos pela mitocôndria (NIKOOYEH; NEYESTANI, 2016). Tendo em vista que a hiperglicemia, a resistência à insulina e a dislipidemia são alterações que podem ser encontradas tanto no DM2 quanto na DA, o estresse oxidativo pode ser um caminho fisiopatológico comum entre ambas as doenças.

O estresse oxidativo é bem pronunciado em indivíduos com comprometimento cognitivo leve em relação a indivíduos controle com a mesma idade (WANG et al., 2014). Nesse sentido, acredita-se que esse evento ocorre no início do desenvolvimento da DA, antes mesmo do surgimento significativo de emaranhados neurofibrilares e placas amiloides (LIN; BEAL, 2006). A sinalização de vias que alteram o processamento de APP ou tau, mecanismos fisiopatológicos primordiais para o desenvolvimento de DA, podem ser atribuídos, portanto, ao estresse oxidativo (LIN; BEAL, 2006).

Em cérebros de indivíduos portadores da DA, o estresse oxidativo é responsável por aumentar a

deposição de A β a partir de mecanismos que levam à expressão do gene APP e à redução da atividade da α -secretase, esta promove a expressão e ativação de β e γ -secretases responsáveis por gerar A β a partir do APP (POTENZA et al., 2021).

O estresse oxidativo ao prejudicar o funcionamento mitocondrial provoca alterações no metabolismo da glicose, reduzindo a síntese de ATP, fenômeno que conseqüentemente contribui para a interrupção do funcionamento neuronal, perda de sinapses e neurodegeneração geral (VERDILE et al., 2015). Além disso, o estresse oxidativo exerce participação na inflamação crônica e na apoptose celular ao modular a atividade de fatores transcricionais por meio de reações redox, incluindo NF-kB (VERDILE et al., 2015).

O estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial atuam como uma via de mão dupla, uma vez que o primeiro pode levar ao segundo e vice-versa.

Nos neurônios, a mitocôndria atua na manutenção dos gradientes iônicos de membrana, na plasticidade sináptica e na neurotransmissão (JAYARAJ; AZIMULLAH; BEIRAM, 2020). Devido à elevada demanda energética, o cérebro é vulnerável à disfunção mitocondrial (SUN et al., 2020).

A disfunção mitocondrial na DM2 relaciona-se ao estado de hiperglicemia gerada pela resistência à insulina, fenômeno que aumenta a produção de radicais livres e induzem estresse oxidativo e dano tecidual como resultado (ROVIRA-LLOPIS et al., 2017). Semelhante ao DM2, a disfunção mitocondrial na DA possui íntima relação à resistência à insulina/IGF-1 (SUN et al., 2020). A sinalização anormal tanto da insulina quanto do IGF-1 associada a um metabolismo energético cerebral reduzido torna os neurônios mais vulneráveis aos efeitos nocivos das ERO, situação que impulsiona a disfunção mitocondrial e, conseqüentemente, piora o estresse oxidativo (LIN; BEAL, 2006).

Além disso, estudos revelaram que massa, tamanho e número de cópias da mitocôndria são reduzidos nos cérebros de indivíduos com DA, principalmente devido à interação mitocondrial com depósitos de peptídeos beta-amilóide ou NFTs (CHORNENKYY et al., 2019)

Mitocôndrias disfuncionais são mais eficientes na geração de radicais livres, situação que pode acarretar primariamente o estresse oxidativo (SUN et al., 2020). Conseqüentemente, as seguintes alterações são observadas: redução do metabolismo energético, modificações nas principais enzimas da fosforilação oxidativa, dishomeostase do cálcio, mutações no DNA mitocondrial e ativação ou modificação da via apoptótica (WANG et al., 2014). Situações que favorecem a neurodegeneração observada na DA.

Nos estudos analisados por essa revisão integrativa, entretanto, ainda não foi encontrada uma relação clara entre estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, DM2 e DA apesar de ambas as doenças apresentarem esses mecanismos patológicos em suas fisiopatologias.

Inflamação

A inflamação é um evento patológico precoce observado tanto na DA quanto no DM2, sabe-se que no DM2 esse processo acarreta a resistência à insulina – um ponto comum entre ambas as doenças (JAYARAJ; AZIMULLAH; BEIRAM, 2020; MICHAILEDIS et al., 2022).

No DM2 a inflamação periférica é acompanhada pela produção de citocinas inflamatórias – TNF, IL-6, IL-1 β , entre outras – que são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e ativar a micróglia e os astrócitos residentes no cérebro, tal situação pode contribuir com o processo neurodegenerativo (POTENZA et al., 2021).

Além disso, observa-se ao redor de placas neurofibrilares, emaranhados neurofibrilares e peptídeos

A β a presença de citocinas e quimiocinas inflamatórias, contribuindo para neuro-inflamação (JAYARAJ; AZIMULLAH; BEIRAM, 2020). Acredita-se que a neuroinflamação possui relevante papel na indução de resistência cerebral à insulina e ao IGF-1, fenômenos que possivelmente contribuem para a etiopatogênese da DA (MICHAILEDIS et al., 2022). Tal processo se dá por meio da inibição do *feedback* do receptor de insulina e como consequência também acarreta disfunção mitocondrial a partir de mecanismos *feed-forward* (JAYARAJ; AZIMULLAH; BEIRAM, 2020).

O papel da neuroinflamação na indução da resistência à insulina e ao IGF-1 no cérebro como caminho fisiopatológico comum entre a DA e a DM2 ainda não é totalmente compreendido e explicado (MICHAILEDIS et al., 2022).

Metabolismo da glicose

Estudos pré-clínicos demonstram que existe uma estreita relação entre a DM2 e a predisposição, ocorrência e progressão da neurodegeneração na DA (SUN *et al.*, 2020). Dentre as diversas vias que podem explicar a progressão da DA, uma consiste no prejuízo da homeostase de importantes caminhos metabólicos – metabolismo glicolítico e lipídico.

O cérebro é um órgão que necessita de intensa energia, porém possui armazenamento energético limitado. Com essa limitação, o aporte de glicose por via sanguínea é crucial para manter a homeostase cerebral (SUN *et al.*, 2020). Dessa forma, alterações no metabolismo da glicose causam danos à regulação intrínseca celular, visto que a diminuição de ATP pode afetar a função sináptica e prejudicar a homeostase cerebral (GONZALEZ *et al.*, 2022). O ATP extracelular é fonte para a geração de adenosina, em que essa interrompe a atividade do neurônio e promove a regulação positiva das vias apoptóticas. (GONZALEZ *et al.*, 2022).

Os distúrbios metabólicos são descritos como importantes vias que podem correlacionar a DM2 e o desenvolvimento da DA. Devido aos danos em nervos, a hiperglicemia é um fator de risco para a demência, tendo em vista que ela promove a deposição de proteínas beta amiloides e aumenta a sensibilidade do tecido nervoso (LI *et al.*, 2017). Essa alteração contribui com a produção de fatores neurotóxicos em células endoteliais e microvasculares. (LIANG *et al.* 2013). Além disso, o estudo clínico de Liang *et al.* (2013) demonstra que ratos diabéticos e com a Doença de Alzheimer com hiperglicemia e hiperlipidemia apresentaram diminuição da memória, danos em células neuronais e deposição de A β no hipocampo.

O estudo clínico de Kim *et al.* (2017) examinou o efeito da hiperglicemia na modificação da proteína TAU. Acredita-se que a proteína TAU sofre diversas modificações, como a hiperfosforilação e a intensa clivagem, fatores que desempenham um significativo papel na fisiopatologia da DA. Em tal análise, observou-se que a hiperglicemia desempenha relevante contribuição na apoptose de células neuronais. O aumento da apoptose culmina no aumento da clivagem da proteína TAU, esse processo gera neurônios mais suscetíveis aos agregados das proteínas beta amiloides. Esse estudo demonstra a ligação entre o distúrbio metabólico e o comprometimento neuronal.

Observa-se que pacientes sem DM2, mas com níveis alterados de glicose, apresentam declínio cognitivo precoce (JAYARAN; PIKE, 2015). Isso evidencia que distúrbios no metabolismo da glicose possuem um elo entre a DM2 e o desenvolvimento da DA. A hiperglicemia tem sido relacionada com o esgotamento de sistema antioxidante do corpo, favorecendo a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) (SADROLASHRAFI et al., 2021).

O metabolismo da glicose é um mediador crucial durante o desenvolvimento da DA, visto que quando alterado, promove a disfunção metabólica, que gera agregação proteica e danos às células neuronais (SUN *et al.*, 2020). A proteína TAU, em condições fisiológicas, atua no SNC fornecendo estabilidade aos microtúbulos e articula o sistema de transporte e componentes celulares. Na DA, essa proteína encontra-se alterada e suas funções são interrompidas, devido a mudanças pós-traducionais, como fosforilação, mutilação, ubiquitinação e glicosilação que geram diferentes variantes dessa proteína. (GONZALEZ *et al.*, 2022).

Os impactos da formação errônea da proteína TAU consiste, principalmente, na desestabilização do citoesqueleto. A agregação da proteína TAU inicia-se com o distúrbio da glicose e concomitante perda de sensibilidade à insulina, o que gera alteração no retículo endoplasmático e diminui a quantidade de energia disponível para as células. Ao diminuir a energia disponível no meio intracelular, tem-se a diminuição de enzimas necessárias para a ubiquitinação da proteína TAU, colaborando para a sua agregação. (GONZALEZ *et al.*, 2022).

Em outro estudo, é visto que indivíduos com DM2 superexpressam a enzima glicogênio sintase quinase-3 β (GSK-3 β). Essa enzima, fisiologicamente, é regulada pela insulina. Contudo, a ativação excessiva compromete a via de sinalização e gera um ambiente hiperglicêmico. Ela também está envolvida na hiperfosforilação da proteína TAU, o que contribui para a aceleração da neurodegeneração (SADROLASHRAFI, et al 2021).

Metabolismo lipídico

Existe uma significativa quantidade lipídica na região cerebral. Investigações recentes demonstram que o metabolismo do colesterol, a inflamação e o sistema imune inato estão diretamente relacionados e associados a DA. O metabolismo lipídico pode ser associado a DM2, em que a disfunção do metabolismo do colesterol contribui com a obesidade, sendo esse último fator de risco para o desenvolvimento da DM2 (SUN *et al.*, 2020).

Estudo que analisa o cérebro de pacientes com DA observam a presença de agregados lipídicos na região cerebral. Outro estudo demonstra que produtos de oxidação lipídica são elevados em camundongos idosos (SUN *et al.*, 2020).

Sabe-se que o colesterol é importante para a formação de sinapses. A barreira hematoencefálica é responsável pelo controle de entrada entre o colesterol periférico e o tecido cerebral. Contudo, pacientes com DM2 possuem a hiperlipidemia, o que gera destruição da barreira hematoencefálica e gera aumento da sua permeabilidade. Nesse sentido, mais moléculas lipídicas possuem a capacidade de adentrar no tecido cerebral e gerar agregados (SUN *et al.*, 2020)

Um estudo clínico demonstrou que o nível plasmático de ácidos graxos livres em ratos diabéticos foi maior do que o grupo controle (SUN *et al.*, 2020), em que evidencia a predisposição gerada pela DM2 e a correlação com a destruição neuronal.

A dislipidemia é um fator de risco para a disfunção mitocondrial, o que contribui para a formação de agregados de proteínas A β (SUN *et al.*, 2020). Um estudo clínico neuropatológico, cerca de 74% dos pacientes que morreram em um período de 5 anos foram autopsiados, demonstrando placas neuríticas associadas à DA e a DM2 (VEGELATOS *et al.*, 2013). A meta-análise de Vegelatatos et al. (2013), infere que, após análises, houve um aumento de 60% no risco de desenvolvimento da DA em pacientes com DM2.

Proteína beta-amiloide e Amiloidose

A DA e a DM2 possuem em comum a deposição de proteínas amiloides na patogênese da doença (OSKARSSON *et al.*, 2015). A proteína beta-amiloide é resultado da clivagem da proteína precursora do amiloide (APP), sendo essa uma glicoproteína transmembrana (SANDHIR; GUPTA, 2015). A neurodegeneração tem relação com o acúmulo de placa beta-amiloide e formação de emaranhados neurofibrilares de proteína TAU na região cerebral. Essa deposição predispõe a demência e a problemas comportamentais (MADHUSUDHANAN *et al.*, 2020).

Durante o metabolismo neuronal, fisiologicamente, as células liberam proteínas beta-amiloide solúveis. Essa secreção normal de precursor da proteína amiloide é um processo proteolítico que precisa da participação de moléculas secretases, que atuam na quebra em dois segmentos. Posteriormente, a enzima alfa-2-macroglobulina atua acoplando-se e permitindo a entrada dos precursores da proteína beta amiloide novamente no interior do neurônio (ROJAS *et al.*, 2021). O acúmulo de beta-amiloide tem ligação com a DA e a DM2. Seu acúmulo tem relação com diminuição dos níveis de IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina) e resistência à insulina (SANDHIR; GUPTA, 2015). O aumento dos níveis de B-amiloide resulta em um ambiente inflamatório (MICHAILEDIS *et al.*, 2022; GONZALEZ *et al.*, 2022). Quando há acúmulo no tecido intersticial de fragmentos insolúveis de beta amiloide, ela passa por diversos processos até adquirir um formato dobrado e de difícil quebra.

A enzima de degradação da insulina (IDE) é a principal degradadora da proteína beta-amiloide. Nesse sentido, estudos com anticorpos demonstram que em altos níveis de insulina, essa enzima concentra sua função em degradar esse hormônio. Com desvio de sua função, tem a diminuição da degradação da proteína beta-amiloide e conseqüente acúmulo no meio intersticial (MICHAILEDIS *et al.*, 2022), propiciando a formação de um ambiente pró-inflamatório, atraindo células fagocíticas da micróglia e liberação de ROS (ROJAS *et al.*, 2021).

Outra via que explica a formação de proteínas beta-amiloides na região cerebral são os impactos da hiperglicemia e a formação de espécies reativas de oxigênio. Esse desbalanço promove a disfunção mitocondrial, responsável pela catalisação e agregação de proteínas A β no cérebro (SADROLASHRAFI, *et al.* 2021). Modelos animais de DA, e estudos em humanos, sugeriram que a DA leva a disfunção mitocondrial e a produção de ROS. Essa produção está relacionada a inibição da cadeia respiratória promovida pelo acúmulo de proteínas A β (SANDHIR; GUPTA, 2015). Esses dados sugerem que o desbalanço proteico pode ser um elo entre a DM2 e a DA.

Associações genéticas entre DM2 e DA

Estudos analisados demonstram que o principal fator de susceptibilidade genética é a presença do alelo E4 da apolipoproteína E (APOE) (MICHAILEDIS *et al.*, 2022). Além disso, existe a presença de mutações no gene PSEN1 e PSEN2 que, quando alterados, predispõem disfunção na via precursora da proteína amiloide (SANDHIR; GUPTA, 2015; ROJAS *et al.*, 2021). A APOE E é uma proteína de ligação que possui papel fundamental na homeostase dos lipídios (MICHAILEDIS *et al.*, 2022). Estudos indicam que indivíduos com o alelo APOE4 tem o metabolismo da glicose reduzido na região cingulada posterior, pré-cúneo e região parietal lateral. Isso propicia a maior suscetibilidade ao desenvolvimento da DA (SUN *et al.*, 2020) . No estudo desenvolvido por Gonzales *et al.* (2022), cérebros pós-morte de pacientes com a

presença do genótipo APOE apresentam emaranhados neurofibrilares e peptídeo A β .

Um estudo realizado por Wang et al. (2017) investigou possíveis loci genéticos comuns para a DM2 e a DA, analisando o GWAS (estudo de associação genômica ampla), base de dados acessível ao público. O estudo buscou unir os loci genéticos já descobertos para a DA e para a DM2, em busca de procurar similaridades entre eles. Esse estudo analisa com base no cFDR, que permite detectar melhor as associações verdadeiras. Seus resultados concluem que existem 8 genes, sendo TP53INP1, C8orf38 e TOMM40 mais promissores, visto que esses genes, quando alterados, se relacionam a codificação de proteínas para mediar a morte celular, devido ao estresse oxidativo promovido pela disfunção mitocondrial (WANG, *et al* 2017).

Outro estudo revela que não é apenas um gene que está relacionado ao desenvolvimento dessas doenças, mas sim a conexão de diferentes genes, proteínas e vias celulares de sinalização. O estudo desenvolvido por Afzal et al. (2023) buscou genes presentes na DM2 que podem levar a DA, identificadas pelo NMF, um instrumento de obtenção de informação biológica, e conclui que 6 genes são significativos em relação a doença: CDKN1A, COL22A1, EIF4A, GFAP, SLC1A1 e VIM (AFZAL *et al.*, 2023).

4 CONCLUSÃO

A Doença de Alzheimer e o Diabetes Mellitus tipo 2 são afecções de relevância na contemporaneidade, visto que a tendência é o aumento da incidência de ambas. Nesse contexto, diversos estudos destinaram-se a encontrar caminhos fisiopatológicos comuns entre essas doenças, situação que permitiu a criação do termo “Diabetes Mellitus tipo 3” por Suzane M. de La Monte em 2014.

A partir dessa revisão integrativa, vias comuns foram encontradas entre a DA e o DM2, sendo estas: desregulação das vias de sinalização da insulina e do IGF-1, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, inflamação, alterações dos metabolismos da glicose e dos lipídios, modificações da proteína beta-amilóide e amiloidose e associações genéticas entre as duas doenças. Todavia, tais associações ainda não são um consenso entre os pesquisadores e, alguns estudos, demonstraram achados inconsistentes de causalidade entre o diabetes e o declínio cognitivo por neurodegeneração.

Tendo em vista a relevância da DA e do DM2 na saúde pública - diminuição da qualidade de vida da população, redução da população economicamente ativa, aumento dos gastos públicos com saúde, entre outros - mais estudos são necessários para que haja consenso e clareza entre os caminhos fisiopatológicos comuns compartilhados por essas enfermidades.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse na presente pesquisa.

REFERÊNCIAS

AFZAL, Muhammad et al. Revealing genetic links of Type 2 diabetes that lead to the development of Alzheimer’s disease. **Heliyon**, [s. l.], 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36711310/>. Acesso em: 20 mar. 2023.

AHMED, Amira et al. Ameliorating effect of anti-Alzheimer’s drugs on the bidirectional association between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer’s disease. **Experimental Biology and Medicine**, [s. l.], 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28534431/>. Acesso em: 06 mar. 2024.

BLÁZQUEZ, Enrique et al. Insulin in the Brain: its pathophysiological implications for States

related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. **Frontiers in Neuroendocrinology**, [s. l.], 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25346723/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

CHORNENKYY, Yevgen *et al.* Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus are distinct diseases with potential overlapping metabolic dysfunction upstream of observed cognitive decline. **Brain Pathology**, [s. l.], 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30106209/>. Acesso em: 13 mar. 2023.

CHORNENKYY, Y. *et al.* Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus are distinct diseases with potential overlapping metabolic dysfunction upstream of observed cognitive decline. **Brain Pathology**, v. 29, n. 1, p. 3–17, 9 jan. 2019.

CHUNG, Yeonwoo *et al.* Correlation between Alzheimer's disease and type 2 diabetes using non-negative matrix factorization. **Scientific Reports**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34315930/>. Acesso em: 15 mar. 2023.

CORRALIZA-GOMEZ, M. *et al.* Insulin-degrading enzyme (IDE) as a modulator of microglial phenotypes in the context of Alzheimer's disease and brain aging. **Journal of Neuroinflammation**, v. 20, n. 1, p. 233, 11 out. 2023.

GONZÁLEZ, Andrea *et al.* Glucose metabolism and AD: evidence for a potential diabetes type 3. **Alzheimer's: Research & Therapy**, [s. l.], 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35443732/>. Acesso em: 06 mar. 2024.

HAMZÉ, Rim *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Shared Molecular Mechanisms and Potential Common Therapeutic Targets. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36499613/>. Acesso em: 12 mar. 2023.

JAYARAJ, Richard L *et al.* Diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease in the Middle East and its shared pathological mediators. **Saudi Journal of Biological Sciences**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32210695/>. Acesso em: 12 mar. 2023.

JAYARAMAN, Anusha; PIKE, Christian J. Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes: Multiple Mechanisms Contribute to Interactions. **Current Diabetes Reports**, [s. l.], 2014. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/mdl-24526623>. Acesso em: 21 mar. 2023.

KANDIMALLA, Ramesh *et al.* Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, [s. l.], 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567931/>. Acesso em: 11 mar. 2023.

KIM, Bhumsoo *et al.* Hyperglycemia-induced tau cleavage in vitro and in vivo: a possible link between diabetes and Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, [s. l.], 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5545747/>. Acesso em: 06 mar. 2024.

LI, Huajie *et al.* Insulin degrading enzyme contributes to the pathology in a mixed model of Type 2 diabetes and Alzheimer's disease: possible mechanisms of IDE in T2D and AD. **Bioscience Reports**, [s. l.], 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222348/>. Acesso em: 23 abr. 2023.

LI, Jun *et al.* Effects of Diabetes Mellitus on Cognitive Decline in Patients with Alzheimer Disease: A Systematic Review. **Canadian Journal of Diabetes**, [s. l.], 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27614804/>. Acesso em: 06 mar. 2024.

LI, Xiaohua *et al.* Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment. **Clinical Interventions in Aging**, [s. l.], 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25792818/>. Acesso em: 16 mar. 2023.

LIN, M. T.; BEAL, M. F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. **Nature**, v. 443, n. 7113, p. 787–795, 18 out. 2006.

MADHUSUDHANAN, Jalaja *et al.* Neurodegeneration in type 2 diabetes: Alzheimer's as a case study. **Brain and Behavior**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32170854/>. Acesso em: 14 mar. 2023.

MICHAILIDIS, Michalis *et al.* Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Common Pathophysiological Mechanisms between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35269827/>. Acesso em: 11 mar. 2023.

MITTAL, Khyati *et al.* Type 3 Diabetes: Cross Talk between Differentially Regulated Proteins of Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. **Scientific Reports**, [s. l.], 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27151376/>. Acesso em: 17 mar. 2023.

MONTE, Suzanne M. de la. Type 3 Diabetes is Sporadic Alzheimer's disease: Mini-Review. **European Neuropsychopharmacology**, [s. l.], 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25088942/>. Acesso em: 14 mar. 2023.

NGUYEN, Thuy Trang *et al.* Type 3 Diabetes and Its Role Implications in Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32365816/>. Acesso em: 11 mar. 2023.

NIKOOYEH, B.; NEYESTANI, T. R. Oxidative stress, type 2 diabetes and vitamin D: past, present and future. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 32, n. 3, p. 260–267, 2 mar. 2016.

OSKARSSON, Marie E *et al.* In vivo seeding and cross-seeding of localized amyloidosis: a molecular link between type 2 diabetes and Alzheimer disease. **The American Journal of Pathology**, [s. l.], 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25700985/>. Acesso em: 06 mar. 2024.

OSKARSSON, Marie E. et al. In Vivo Seeding and Cross-Seeding of Localized Amyloidosis: a molecular link between type 2 diabetes and Alzheimer disease. **The American Journal of Pathology**, [s. l.], 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25700985/>. Acesso em: 22 abr. 2023.

PAL, Ishita; DEY, Somdatta Gosh. The Role of Heme and Copper in Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. **JACS Au.**, [s. l.], 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10052274/>. Acesso em: 6 maio 2023.

POTENZA, Maria Assunta *et al.* Diabetes and Alzheimer's Disease: Might Mitochondrial Dysfunction Help Deciphering the Common Path?. **Antioxidants**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34439505/>. Acesso em: 15 mar. 2023.

ROJAS, Milagros *et al.* Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: Pathophysiologic and pharmacotherapeutics links. **World Journal of Diabetes**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34168725/>. Acesso em: 13 mar. 2023.

ROVIRA-LLOPIS, S. et al. Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: Pathophysiological implications.

Redox Biology, v. 11, p. 637–645, abr. 2017.

SADROLASHRAFI, Kaviyon *et al.* Is diabetes associated with increased pathological burden in Alzheimer's disease?. **Alzheimer & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34796262/>. Acesso em: 14 mar. 2023.

SANDHIR, Rajat; GUPTA, Smirit. Molecular and biochemical trajectories from diabetes to Alzheimer's disease: A critical appraisal. **World Journal of Diabetes**, [s. l.], 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26464760/>. Acesso em: 16 mar. 2023.

SHI, Qianqian *et al.* The Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Neuropsychological Symptoms in Chinese Early Alzheimer's Disease Population. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273709/>. Acesso em: 16 mar. 2023.

SORIA LOPEZ, J. A.; GONZÁLEZ, H. M.; LÉGER, G. C. Alzheimer's disease. Em: [s.l: s.n.]. p. 231–255.

SU, Men *et al.* Mechanisms Associated with Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Alzheimer-Related Pathology. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30684218/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

SUN, Yanan *et al.* Metabolism: A Novel Shared Link between Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. **Journal of Diabetes Research**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7011481/>. Acesso em: 25 abr. 2023.

THOMAS, Kelsey R. *et al.* Type II diabetes interacts with Alzheimer's disease risk factors to predict functional decline. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31305320/>. Acesso em: 1 maio 2023.

VAGELATOS, Nicholas T.; ESLICK, Guy D. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: The Confounders, Interactions, and Neuropathology Associated With This Relationship. **Epidemiologic Reviews**, [s. l.], 2013. Disponível em: <https://academic.oup.com/epirev/article/35/1/152/554847?login=false>. Acesso em: 30 abr. 2023.

VERDILE, Giuseppe *et al.* Inflammation and Oxidative Stress: The Molecular Connectivity between Insulin Resistance, Obesity, and Alzheimer's Disease. **Mediators of Inflammation**, [s. l.], 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26693205/>. Acesso em: 22 abr. 2023.

WANG, Xia-Fang *et al.* Linking Alzheimer's disease and type 2 diabetes: Novel shared susceptibility genes detected by cFDR approach. **Journal of the Neurological Sciences**, [s. l.], 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6693589/>. Acesso em: 06 mar. 2024.

WANG, X. *et al.* Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1842, n. 8, p. 1240–1247, ago. 2014. Acesso em: 22 jul. 2024.