

# ASSOCIAÇÃO ENTRE A DIABETES MELLITUS TIPO 2 E A DOENÇA DE ALZHEIMER: RELAÇÕES METABÓLICAS E IMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS <sup>1</sup>

## ASSOCIATION BETWEEN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ALZHEIMER'S DISEASE: METABOLIC RELATIONSHIPS AND NEUROLOGICAL IMPLICATIONS

Millena Eduarda Lopes Silva<sup>2</sup>  
Yasmin Bandeira de Lima Santos<sup>3</sup>

Roberta Albino Gonçalves Ferreira <sup>4</sup>

### RESUMO

A associação entre a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a doença de Alzheimer (DA) tem sido relacionada à resistência à insulina, qualquer distúrbio na secreção de insulina pelo pâncreas que leve a hiperinsulinemia pode ter ligação com um declínio cognitivo, é característica da resposta diminuída à insulina no cérebro que contribui diretamente na impactação da degeneração. A DA pode ser chamada diabetes mellitus tipo 3 (DM3) apontando para a possibilidade de a doença ser uma variante do diabetes que afeta especificamente o cérebro. O objetivo desta revisão é analisar a associação entre a DM2 e a DA, a partir dos aspectos clínicos, mecanismos moleculares envolvidos na associação das doenças, o diagnóstico e o tratamento. A pesquisa bibliográfica deu-se a partir da associação dos descritores em saúde, diabetes tipo 2, doença de Alzheimer, aspectos clínicos, mecanismos moleculares, diagnóstico e tratamento. Considera-se que a DM2 pode levar ao desenvolvimento da DA e contribuir para a progressão da doença por meio da hiperinsulinemia trazendo grandes prejuízos ao sistema nervoso central (SNC), levando a neurodegeneração.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus tipo 2; doença de Alzheimer; aspectos clínicos; mecanismos moleculares; tratamento.

### ABSTRACT

The association between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and Alzheimer's disease (AD) has been linked to insulin resistance. Any disorder in insulin secretion by the pancreas that leads to hyperinsulinemia may be related to cognitive decline. A diminished response to insulin in the brain is characteristic and directly contributes to the degeneration impact. AD may be referred to as type 3 diabetes (T3DM), suggesting the possibility that the disease is a variant of diabetes that specifically affects the brain. The aim of this review is to analyze the association between T2DM

---

<sup>1</sup> Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário Mais-Unimais, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia, no segundo semestre de 2024.

<sup>2</sup> Acadêmica do 10º Período do curso de Farmácia pelo Centro Universitário Mais-Unimais. E-mail: millenaeduarda@aluno.facmais.edu.br

<sup>3</sup> Acadêmica do 10º Período do curso de Farmácia pelo Centro Universitário Mais-Unimais. E-mail: yasminbandeira@aluno.facmais.edu.br

<sup>4</sup> Professor-Orientador. Mestre em Assistência e Avaliação em Saúde. Docente do Centro Universitário Mais-Unimais. E-mail: robertaferreira@facmais.edu.br

and AD, focusing on clinical aspects, molecular mechanisms involved in the association of the diseases, diagnosis, and treatment. The bibliographic research was based on the association of health descriptors, type 2 diabetes, Alzheimer's disease, clinical aspects, molecular mechanisms, diagnosis, and treatment. It is considered that T2DM may lead to the development of AD and contribute to the progression of the disease through hyperinsulinemia, causing significant damage to the central nervous system (CNS), leading to neurodegeneration.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; Alzheimer's disease; clinical aspects; molecular mechanisms; treatment.

## 1 INTRODUÇÃO

A Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) afeta pessoas em todo o mundo, com 537 milhões de casos em um ano, o que representa uma parcela significativa da população mundial com diabetes (Hamzé *et al.*, 2022) tem como característica a resistência à insulina ou anormalidade na secreção de insulina pelo pâncreas (Oliveira *et al.*, 2020). A doença tem início quando a secreção de insulina aumenta, devido à resistência à sua ação, o que gera hiperinsulinemia (Oliveira *et al.*, 2020).

A Doença de Alzheimer (DA) foi descoberta pelo médico psiquiatra alemão Alois Alzheimer. A doença apresentava como característica principal uma neurodegeneração de potencial agressivo, que agrava com um estado de demência, perda de memória, a qual acelera o esquecimento e prejudica potencialmente a capacidade do indivíduo de realizar tarefas do cotidiano (Abreu *et al.*, 2024). A DA representa aproximadamente 60-70% dos casos de demência e afeta principalmente a população idosa (Oliveira *et al.*, 2020).

A DM2 é um fator de risco para o desenvolvimento de DA já que é caracterizada pela resistência à insulina e pela disfunção na secreção dela, o que dificulta a captação de glicose pelas células-alvo, devido a menor atividade dos receptores de insulina. A insulina é o hormônio que o pâncreas produz através das células beta pancreáticas, tendo a principal função de regular e normalizar o nível de glicose da corrente sanguínea. Permite a entrada da glicose no núcleo das células, produzindo então ATP que é usado como uma reserva de energia, no entanto na DM2 o pâncreas produz o hormônio, porém perde a função de controle dos níveis de glicose no sangue. Em condições fisiológicas normais a insulina é responsável pela sinalização intracelular para manter a integridade dos neurônios e preservar suas funções, além de manter o bom funcionamento do hipocampo. Portanto, quando a sinalização da insulina é ineficaz, ocorre a apoptose dos neurônios e supressão da atividade sináptica, o que leva à redução do volume do hipocampo e ao rápido declínio cognitivo (Silva *et al.*, 2021; Gentilin *et al.*, 2024; Santos *et al.*, 2017).

A insulina promove benefícios neurológicos como o aumento da atividade sináptica e da plasticidade dos neurônios, que possuem capacidade adaptativa, porém, altos níveis de insulina podem gerar um feedback negativo na função cognitiva, desregulando os receptores de insulina na barreira hematoencefálica e reduzindo os níveis de insulina no cérebro, fazendo com que ocorra resistência à insulina no cérebro (Du *et al.*, 2022).

A DM2 é um fator de risco para o desenvolvimento da DA tem sido relacionada à resistência à insulina e mesmo que o indivíduo não apresente DM2, qualquer distúrbio na secreção de insulina pelo pâncreas que leve a hiperinsulinemia pode ter ligação com um declínio cognitivo. A DA pode ser chamada diabetes

mellitus tipo 3 (DM3) apontando para a possibilidade de a doença ser uma variante do diabetes que afeta especificamente o cérebro (Moreira *et al.*, 2022; Janoutová *et al.*, 2022). A DM2 e a DA estão relacionadas com a faixa etária, ambas doenças marcadas por um aumento da incidência e prevalência à medida que o processo de envelhecimento ocorre. Há uma maior incidência de declínio cognitivo e DA em pessoas com diabetes do tipo 2. Indivíduos com DM2 têm maior risco de desenvolver Alzheimer, de acordo com um estudo de longo prazo, esse risco foi 65% maior em pessoas com diabetes (Flor; Campos, 2017; Barbagallo; Dominguez, 2014).

O objetivo desta revisão é analisar a associação entre a Diabetes Mellitus tipo 2 e a doença de Alzheimer, a partir dos aspectos clínicos e mecanismos moleculares envolvidos na associação das doenças, como é feito o diagnóstico, além disso será verificado se há algum medicamento que possa ser utilizado para o tratamento.

## **2 METODOLOGIA**

Uma revisão integrativa que visa analisar a associação entre a DM2 e a DA quanto aos aspectos clínicos, mecanismos moleculares, diagnóstico e tratamento. As bases de dados utilizadas foram: livros disponíveis na biblioteca do Centro Universitário Mais-Unimais de Inhumas, Google Acadêmico, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e PubMed. A pesquisa bibliográfica deu-se a partir da associação dos descritores em saúde, diabetes tipo 2, doença de Alzheimer, aspectos clínicos, mecanismos moleculares, diagnóstico e tratamento.

Para a elaboração do trabalho, os artigos tiveram que obedecer aos seguintes critérios de inclusão: artigos de pesquisa completos e revisões, na língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados no período de 2011 a 2024. Apenas 51 dos 371 artigos encontrados, foram utilizados aqui de alguma forma. Foram excluídos, resenhas, reflexões teóricas, resumos, artigos que não possuíam relações com o tema, artigos em que a descrição metodológica fosse insuficiente, de modo que foram mantidos apenas os que apresentavam, no mínimo, o tipo de estudo, a abordagem e a temática da pesquisa.

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **3.1 Aspectos clínicos**

#### **3.1.1 Alzheimer**

A DA é uma doença neurodegenerativa que evolui por estágios de forma lenta. É caracterizada pelo acúmulo de beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares no cérebro que prejudicam a organização e o funcionamento adequado dos neurônios, podendo dificultar a passagem de nutrientes para o abastecimento dos neurônios, além da obstrução das informações cognitivas. Os quatro estágios são o inicial, moderado, grave e terminal. Na fase inicial e moderada ocorre alterações neurológicas de memória, com dificuldades simples como fala, coordenação motora, agitação e insônia (Jha *et al.*, 2015; Du *et al.*, 2022; Leite *et al.*, 2024) nesta fase o tratamento tem objetivos de reduzir o avanço da doença. Na forma grave e terminal os sintomas agravam com resistência, dificuldade para se alimentar com progressão motora rápida (Brasil, 2020) perda da independência e da autonomia esta atrelada a esta fase de forma com o que o tratamento seja paliativo sendo necessário uma

abordagem constante de aprimoramento de acordo com a necessidade do paciente (Santos; Borges, 2015).

Algumas manifestações clínicas como, a perda progressiva da memória, deterioração cognitiva que está relacionada a memorização, a perda progressiva da comunicação, desorientação em relação ao tempo e espaço, alteração na personalidade com declínio constante em relação a habilidades de se locomoção e motora, entretanto essas manifestações podem variar de paciente para paciente podendo ser mais agressiva com evolução acelerada (Jannotti Neto *et al.*, 2023). A DA é acometida por multifatores, como a idade, o fator genético, estilo de vida, o fator hereditário através das proteínas APP (Amyloid Precursor Protein), PSEN1 (Presenilin 1) e PSEN2 (Presenilin 2), por fatores de risco como diabetes, hipertensão, traumatismo craniano (Jannotti Neto *et al.*, 2023). A perda da função cerebral acarreta diversos problemas como a perda motora, perda progressiva da mobilidade, a privação do sono que é prejudicial nas alterações repentinas de humor, cefaleia, indisposição na realização de atividades cotidianas, e um agravante preocupante devido a privação do sono e a desregulação dos níveis da proteína beta-amiloide, aumenta o risco de demência devido a DA (Araújo; Heinzen; Moreira, 2024).

A neurodegeneração está vinculada as placas beta-amiloide que se depositam em diferentes áreas primordiais do cérebro, quando ocorre o depósito desta, inicia-se um processo inflamatório para combate dos corpos estranhos, assim o sistema imune libera citocinas que combatem o pró-inflamatório como as interleucinas e o fator de necrose tumoral alfa, no entanto esse processo promove a apoptose dos neurônios (Mota *et al.*, 2024; Machado; Carvalho; Rocha Sobrinho, 2020). O acúmulo das placas beta-amiloide acarreta na formação da proteína de TAU que está relacionada com a degeneração de emaranhados neurofibrilares, as disfunções neurais, causando uma atrofia cerebral severa irreversível que alteram as funções que causam morte cerebral, são emaranhado neurofibrilares (Burillo *et al.*, 2021; Neto *et al.*, 2024).

### **3.1.2 Diabetes mellitus tipo 2**

A DM2 é uma doença crônica que está relacionada ao aumento da resistência à insulina com um grande aumento de glicose percorrendo na corrente sanguínea causando uma hiperglicemia e a disfunção da secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas, assim as células-alvo não conseguem fazer o uso da glicose disponível para produção de energia celular (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

A hiperglicemia causa sintomas comuns como, fadiga, cansaço, poliúria, uma perda de massa corporal sem explicação, outro fator é a grande susceptibilidade a infecções por cetoacidose que é a ausência de insulina na corrente sanguínea promovendo o alto nível de glicose percorrendo sem que o corpo consiga realizar glicólise para promover energia no corpo humano (Harreiter; Roden, 2023). A prevalência da DM2 é associada ao envelhecimento, juntamente com os fatores ambientais e principalmente ao estilo de vida do indivíduo, que agregam uma maior probabilidade de desenvolver a doença (Oliveira *et al.*, 2023).

A resistência à insulina é caracterizada pela resposta diminuída à insulina, no cérebro contribui diretamente na impactação da degeneração, que causam disfunção na cascata de sinalização intracelular inativando sua ação, causando neurocognição, prejudicando a memória e toda a região do cognitivo, impedindo a captação da glicose nos neurônios. A ligação progressiva da insulina, compromete o

funcionamento, desencadeia a cascata inflamatória agregando um acúmulo de neurotoxinas, que resultam na neurodegeneração. A DM2 é um fator de risco com formação de placas beta-amiloide produzindo um acúmulo com a exposição a insulina dentro dos neurônios, desenvolvendo a demência (Clementino *et al.*, 2024; Hamzé *et al.*, 2022; Burillo *et al.*, 2021).

### 3.2 Mecanismos moleculares envolvidos na associação da DM2 e DA

A DA possui uma série de eventos que é marcada por processos neurológicos que fazem a doença desenvolver, com a formação de placas beta amiloides, emaranhados neurofibrilares e a principal que é a degeneração, ou seja, a apoptose dos neurônios. Também é observado uma característica predominante que é a atrofia de uma parte cerebral, o parênquima, que promove a perda neurológica que é responsável pela memorização e pelas funções cognitivas. A hiperfosforilação da proteína de TAU é uma fisiopatologia característica do estágio inicial da DA que acarreta um bloqueio, fazendo com que se tenha uma redução nas atividades levando a perda da função neural por comprometer o axônio que é a conexão ao neurônio, que é o responsável por conduzir os impulsos nervosos e as informações (Jaques *et al.*, 2023). Os neurotransmissores são responsáveis pela comunicação através de sinais entre os neurônios, e dos neurônios com as outras células. Um neurotransmissor importante é o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) que exerce o papel de inibidor do sistema nervoso central. Altos níveis de GABA são encontrados em pacientes que possuem DM2 no córtex pré-frontal medial, que é responsável pela memorização. (Nguyen *et al.*, 2020).

A DM2 tem como principal característica a resistência à insulina, que é uma resposta defeituosa por parte de seus receptores que não respondem a uma certa concentração se tornando resistente. A resistência insulínica dificulta a sinalização dos receptores, no entanto a sensibilidade à ela está relacionada com comprometimentos cognitivos de memória que são características prevalentes da DA. A hiperglicemia descontrolada da DM2 agrega na patologia da piora da neuroinflamação (Burillo *et al.*, 2021). Há uma maior incidência de DA entre aqueles com DM2 do que os que não apresentam a mesma (Sandhir; Gupta, 2015).

O cérebro é sensível à insulina, sendo o órgão que mais necessita de suprimento energético. O fluxo de glicose para o cérebro é controlado na camada endotelial pela barreira hematoencefálica (BHE), que é formada por duas camadas semipermeáveis, por meio de transportadores por ser uma molécula polar e hidrofílica o que impede a sua difusão pelos capilares sanguíneos (Rojas *et al.*, 2021). A insulina atua no sistema nervoso central por meio de receptores que permitem a sua passagem através da BHE, esses receptores estão localizados em maior quantidade no hipocampo, córtex entorrinal e áreas frontais, áreas essas que atuam na memória e aprendizagem. Promove benefícios neurológicos como o aumento da atividade sináptica e da plasticidade dos neurônios, que possuem capacidade adaptativa, atua também liberando neurotransmissores nas sinapses e está envolvida na aprendizagem, memória a longo prazo, além do metabolismo energético e da sobrevivência de neurônios (Du *et al.*, 2022; Oliveira *et al.*, 2020).

A insulina é um hormônio que mantém os níveis normais de glicose no sangue. Quando estimulada, transportadores de glicose (GLUT) são recrutados, a partir da interação da insulina com seus receptores celulares, permitindo a entrada de glicose pela membrana celular até o interior das células. Estão presentes nas células endoteliais da BHE e nas membranas plasmáticas dos neurônios e células

gliais (Klip *et al.*, 2019; Rojas *et al.*, 2021). A insulina atravessa a BHE por transporte ativo. O GLUT1 permite a passagem de glicose pela BHE. A glicose é utilizada pelos neurônios como fonte de energia ao ser metabolizada em lactato, após ser transportada para os astrócitos pelo GLUT1. Acredita-se que o GLUT2 regula a atividade sináptica e a liberação de neurotransmissores, em neurônios presentes no hipocampo. O GLUT3 é o transportador de glicose encontrado em maior quantidade no cérebro, possuindo maior capacidade de transporte do que o GLUT1. Ele é encontrado no neurópio, principalmente em rede densa de axônios e dendritos. GLUT1 e GLUT3 têm maior afinidade pela glicose, então a presença desses dois transportadores é de grande importância em tecidos que necessitam exclusivamente de glicose (Jurcovicova, 2014; Rojas *et al.*, 2021).

Após as refeições ocorre um aumento agudo nos níveis de insulina em resposta ao aumento do nível de glicose no sangue, isto gera um aumento da concentração da insulina no cérebro. O excesso crônico de insulina no corpo, como ocorre na DM2 devido a resistência a mesma, pode provocar uma desregulação de seus receptores na BHE, interferindo no transporte de insulina, o que leva a um comprometimento da capacidade funcional cerebral, além de interferir na produção de energia e plasticidade que diz respeito à capacidade do cérebro de se adaptar a novas situações (Barbagallo; Dominguez, 2014; Oliveira *et al.*, 2020).

Os receptores de insulina estão presentes em diferentes concentrações dependendo do local onde se encontram, essa maior concentração é percebida em regiões com alta estimulação sináptica. Substratos desses receptores como IRSp58 e IRSp53 são encontrados em maior quantidade nas regiões sinápticas do cerebelo, córtex cerebral e neurônios do hipocampo, informação essa que indica grande relevância do processo de sinalização da insulina na sinalização sináptica do sistema nervoso central (SNC). É nas sinapses onde acontece a comunicação entre os próprios neurônios e entre eles e outras células (Braz, 2015).

A proteína precursora amiloide (APP) dá origem à proteína beta-amiloide, que está envolvida no surgimento da DA. Acredita-se que a beta-amiloide esteja envolvida em vários processos fisiológicos. A insulina possui um importante papel neurotrófico em quantidades equilibradas, mas a hiperinsulinemia em concentrações elevadas de insulina no cérebro pode levar a uma diminuição do metabolismo e degradação da beta-amiloide devido a uma competição com a insulina pela enzima degradadora de insulina (IDE) (Barbagallo; Dominguez, 2014).

A Insulina está envolvida no metabolismo da APP, que leva a diminuição da quantidade intracelular. A IDE é responsável por degradar a insulina e por realizar o metabolismo e a degradação da beta-amiloide. A beta-amiloide, quando gera um acúmulo, causa a morte dos neurônios, alterando as funções das sinapses, que é caracterizada como uma das principais causas da DA (Barbagallo; Dominguez, 2014; Araújo; Heinzen; Moreira, 2024). Essa enzima possui uma maior afinidade pela insulina do que pela beta-amiloide, assim a hiperinsulinemia pode ocasionar um aumento de beta-amiloide, o que leva a um acúmulo dessa proteína e aumento do stress oxidativo e neuroinflamação, contribuindo para a neurodegeneração que danifica o SNC. A insulinoresistência promove o acúmulo de proteínas beta-amiloides, cuja toxicidade desencadeia neurodegeneração progressiva e perda de neurônios. Assim, a hiperinsulinemia e a DA podem ter uma ligação devido a IDE (Barbagallo; Dominguez, 2014; Claro, 2016).

### 3.3 Diagnóstico

O diagnóstico é feito por uma equipe de neuropsiquiatra e geriatra, que acompanham com avaliações clínicas, exames laboratoriais e de imagem. Os exames sanguíneos são necessários para que se excluam os distúrbios metabólicos e deficiências nutricionais que envolvem as vitaminas que causam declínio cognitivo. Os exames de imagem são compostos por ressonância nuclear magnética e tomografia por emissão de pósitrons que identificam as alterações que acometem o sistema nervoso central, e nestes exames é possível verificar as placas beta-amiloides e os neurofibrilares emaranhados que são patologias específicas da DA (Moura; Lopes, 2023; Jannotti Neto *et al.*, 2023).

Para o diagnóstico da DM é necessário que se identifique qual é o tipo, que podem ser classificadas em DM1, DM2, diabete gestacional, e a DM3 que está relacionada diretamente a DA entre outros tipos da doença. Durante o diagnóstico é importante realizar exames, como a glicemia em jejum que avalia o nível da glicose que percorre na corrente sanguínea das últimas 8 horas, o teste de tolerância à glicemia (TTG) que avalia a glicemia em dois estágios, no primeiro em jejum e após 2 horas da ingestão da glicose dissolvida em água e o exame da HbA1c que é crucial no diagnóstico avaliando os hábitos de vida de até 90 dias que antecedem (Alam *et al.*, 2021; Rivas-Sánchez; López-Sampalo; Pineda-Cantero, 2020).

Para se ter um diagnóstico laboratorial fidedigno faz-se o uso de biomarcadores, que são um conjunto de eventos biológicos que identificam as alterações neurológicas, sendo elas bioquímicas, neuroanatômicas que é o estudo aprofundado da anatomia do sistema nervoso e neurofísicas que avaliam as propriedades físicas do sistema neural. Os biomarcadores são específicos e sensíveis que possuem uma eficiência no rastreamento da patologia pesquisada (Dara *et al.*, 2023). O Biomarcador Funcional positron emission tomography marcado com Fluorodesoxiglicose (FDG-PET) é um teste importante para o conjunto de auxílio do diagnóstico de DA, pois a glicose está associada a uma fonte de energia que é importante para o metabolismo cerebral mantendo o bom funcionamento neural. Radiofármaco FDG-18F é um exame que detecta quando ocorre um excesso de glicose de forma anormal nos tecidos, e no caso da DA verifica-se a glicose na região temporoparietal, quanto maior for a concentração de glicose no tecido, maior a relação com a patologia. Esse biomarcador é utilizado para auxiliar no diagnóstico de diversas doenças neuronais, além de doenças oncológicas (Souza *et al.*, 2014).

Outro importante biomarcador na diferenciação do diagnóstico da DA é a proteína tau hiperfosforilada composta por emaranhados neurofibrilares intracelulares (Frota *et al.*, 2011). Esse marcador detecta a progressão da doença por meio da imagiologia pela presença do acúmulo de proteína tau que é depositada nos neurônios e nas células da glia. A proteína S100B, sinaliza as células neurais em degeneração e quanto mais baixos os níveis, maior é a sinalização da DA. A proteína  $\alpha$ -2-macroglobulina (A2M) e as apolipoproteínas são importantes na detecção tanto de DA e DM2 respectivamente, essas proteínas estão associadas diretamente na forma fisiológica das doenças (Sadala *et al.*, 2021; Paraskevas *et al.*, 2022).

O líquido cefalorraquidiano (LCR) é um biomarcador que possui uma maior eficiência no diagnóstico, porém é um exame considerado de alto padrão, devido ao seu alto custo e a desvantagem de ser invasivo, pois é coletado por uma punção na região lombar, para identificar os danos causados nos axônios e lesões na sinapse que sinalizam o início da DA (Dara *et al.*, 2023).

Sabe-se que os processos inflamatórios desempenham um papel crucial nas vias fisiológicas que ligam a DA e DM2 (Gregor; Hotamisligil, 2011; Ferreira *et al.*, 2014). Na DM2, assim como na resistência à insulina, há aumento da produção de IL-6, IL-1, IL-18, fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), alfa-1 antitripsina e Proteína C reativa. Portanto, ambas citocinas podem ser dosadas por métodos sorológicos visto que, em sua maioria as citocinas estariam aumentadas nestes casos devido ao aumento de glicose e destruição neuronal levando a inflamação (Zietek; Rath, 2016).

Alguns testes são possíveis como de memória simples avaliando ações que estão ligadas ao meio ambiente, analisando mudanças repentinas de humor, os testes são realizados por meio de estímulos que buscam avaliar o quanto estão compreendendo as falas e a forma escrita por meio de leitura, a mobilidade também é importante para se avaliar se não está iniciando a fase de paralisia seguindo de perda de funções motoras, da percepção de dor envolvendo o sensorial, a auditiva, o visual e os movimentos táteis (Janoutová *et al.*, 2022; Paraskevas *et al.*, 2022).

### 3.4 Tratamento

Considerando que pessoas com DM2 podem vir a desenvolver Alzheimer, um medicamento aprovado para tratar DM2 pode vir a ser utilizado para tratar o Alzheimer. O uso de insulina pode levar a diminuição do acúmulo de beta-amiloide e a melhora cognitiva. A administração intranasal pode permitir que a insulina chegue rapidamente ao SNC por canais olfatórios contornando a BHE. Estudos feitos com pessoas com comprometimento cognitivo ou DA mostram que o uso de insulina intranasal está associado à melhora da memória, atenção e da função cognitiva. Outros estudos indicam também que após o uso de medicamentos antidiabéticos, como metformina, em pacientes com DM2 e DA esses têm menor chance de ter um comprometimento cognitivo do que os que não foram submetidos ao tratamento. A metformina é um medicamento oral que aumenta a sensibilidade à insulina promovendo a diminuição dos níveis de glicose no sangue. Isso indica que de alguma maneira ela pode beneficiar a função cerebral (Li; Song; Leng, 2015; Rojas *et al.*, 2021; Claro, 2016).

Novas estratégias terapêuticas são necessárias para o tratamento da DM2 e da DA associada a DM2. No estudo de Shen *et al.* (2022), demonstraram que a melatonina, conhecida principalmente por seu papel circadiano que transmite a mensagem da escuridão e induz funções fisiológicas do estado noturno, pode auxiliar no tratamento da DM3. Além dos efeitos relacionados ao ritmo, a melatonina possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes e quando os níveis de melatonina são regulados negativamente em distúrbios metabólicos e a ativação de atrasos na sinalização da melatonina podem levar a progressão da doença (Spinedi; Cardinali, 2019; Shen *et al.*, 2022). Alguns estudos sugeriram que a melatonina endógena mostrou efeitos protetores sobre o sistema endócrino e neurológico (Van Giau; An; Hulme, 2018; Ayaz *et al.*, 2019; Broom; Shaw; Rucklidge, 2019; Stoykovich; Gibas, 2019; Janoutová *et al.*, 2022).

A melatonina também é importante na regulação da secreção de hormônios metabólicos como a leptina e grelina, que são mediadores-chave na energia homeostase. Em modelos experimentais de DA, os sintomas neurodegenerativos foram prevenidos por melatonina através da remoção de proteínas tóxicas pelo sistema glinfático cerebral (Broom; Shaw; Rucklidge, 2019; Zhao *et al.*, 2017).

Esses estudos indicaram que a melatonina é benéfica na DM2 e na DA, embora permaneça inconclusivo se o tratamento com melatonina em pacientes pode causar quaisquer efeitos adversos. Atualmente, os efeitos adversos da melatonina ainda não foram elucidados em detalhes, mas a maioria dos efeitos da melatonina foi comprovada ser seguro em modelos humanos e animais em várias doses gamas. Considerando a alta eficácia da melatonina em aumentar a bioatividade mitocondrial e a insulina sensibilidade, fornece uma visão para investigar a eficácia clínica e segurança da melatonina na interrupção da progressão da DA em indivíduos com DM2 (Stoykovich; Gibas, 2019; Shen *et al.*, 2022).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a realização deste trabalho foi possível considerar que a diabetes mellitus do tipo 2 pode levar ao desenvolvimento do Alzheimer e contribuir para a progressão da doença por meio da resistência à insulina que leva a hiperinsulinemia trazendo grandes prejuízos ao SNC, levando a neurodegeneração. Ter conhecimento sobre a relação entre essas duas doenças é de extrema relevância científica e social, pois quanto antes for dado o diagnóstico melhor é o prognóstico do paciente e mais eficaz o tratamento. Manter o controle adequado dos níveis de glicose, praticar atividades físicas, seguir uma dieta controlada são ações que ajudam a reduzir a inflamação e o estresse oxidativo no cérebro, fatores associados a doenças neurodegenerativas a DA. Além disso, é importante que pessoas com DM cuidem da saúde mental e se envolvam em atividades neurocognitivas, já que isso fortalece as conexões neurais e oferece proteção contra o declínio cognitivo.

#### REFERÊNCIAS

- ABREU, Aline Daniele de Almeida.; SOUZA, Thifisson Ribeiro de.; LEÃO, Sílvia Menezes.; SILVA, Simone Soares da.; DELTREGGIA, Fabio. Doença de Alzheimer: uma condição neurodegenerativa progressiva que atinge milhões de pessoas no mundo. **Revista Ibero-americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [s./], v. 10, n. 1, p. 1014-1021, 2024. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/12996>. Acesso em: 17 set. 2024.
- ALAM, Saruar.; HASAN, Kamrul.; NEAZ, Sharif.; HUSSAIN, Nazmul.; HOSSAIN, Faruk.; RAHMAN, Tania. Diabetes Mellitus: insights from epidemiology, biochemistry, risk factors, diagnosis, complications and comprehensive management. **Diabetology**, [s./], v. 2, n. 2, p. 36-50, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2673-4540/2/2/4>. Acesso em: 21 set. 2024.
- ARAÚJO, Ana Cristina Oliveira.; HEINZEN, Rosângela Silva.; MOREIRA, Carlos Eduardo. Aumento da beta-amiloide em pacientes com privação do sono e sua associação com o Alzheimer: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 1, p. 7581-7594, 2024. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/67664>. Acesso em: 30 set. 2024.
- AYAZ, Muhammad.; SADIQ, Abdul.; JUNAID, Muhammad.; ULLAH, Farhat.; OVAIS, Muhammad.; ULLAH, Ikram.; AHMED, Jawad.; SHAHID, Muhammad. Flavonoids as prospective neuroprotectants and their therapeutic propensity in aging associated

neurological disorders. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s.l.], v. 11, p. 155, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2019.00155/full>. Acesso em: 10 out. 2024.

BARBAGALLO, Mario.; DOMINGUEZ, Ligia Juliana. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. **World Journal of Diabetes**, [s.l.], v. 5, n. 6, p. 889, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4265876/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde de A a Z: doença de Alzheimer**. Ministério da Saúde, Brasília, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-aaz/a/alzheimer> acesso em: 23 set. 2024.

BRAZ, Nicole Isabel. **A insulina e o cérebro: da função à disfunção**. Dissertação de Mestrado-Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2015. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/30635>. Acesso em: 07 out. 2024.

BROOM, Gina Moon.; SHAW, Ian C.; RUCKLIDGE, Julia Jane. The ketogenic diet as a potential treatment and prevention strategy for Alzheimer's disease. **Nutrition**, Los Angeles, v. 60, p. 118-121, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900718302764>. Acesso em: 10 out. 2024.

BURILLO, Jesús.; MARQUÉS, Patrícia.; JIMÉNEZ, Beatriz.; GONZÁLEZ-BLANCO, Carlos.; BENITO, Manuel.; GUILLÉN, Carlos. Insulin resistance and diabetes mellitus in Alzheimer's disease. **Cells**, [s.l.], v. 10, n. 5, p. 1236, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34069890/>. Acesso em: 30 set. 2024.

CLARO, Ana Paula dos Santos. **Ação da insulina no desenvolvimento da doença de Alzheimer e perspectivas de tratamento**. 2016. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/40800>. Acesso em: 07 out. 2024.

CLEMENTINO, Larissa Silva.; MATOS, Ana Georgia Amaro Alencar Bezerra.; MORAIS, Rian Barreto Arrais Rodrigues de.; CAMURÇA, Leonardo Torres.; MORAIS, Patricia Cibelle Leite de.; LORENA, Guillermo Cândido de.; MORAIS, Priscila Herbelle Leite de.; LIMA, Wendryus William de.; VERSA, Lucas Casarotto.; BALENSIEFER, Douglas Vicente.; GURGEL, Genilson Pereira. Diabetes Mellitus tipo 2 e a doença do Alzheimer na população idosa: uma revisão narrativa. **Contribuciones a Las Ciencias Sociales**, [s.l.], v. 17, n. 4, p. 5941, 2024. Disponível em: <https://ojs.revistacontribuciones.com/ojs/index.php/clcs/article/view/5941>. Acesso em: 8 out. 2024.

DARA, Omer Asghar.; LÓPEZ-GUEDÉ, José Manuel.; HAHEEM, Hasan Issa.; HAHEBI, Javad.; JULUETA, Ekaitz.; FERNÁNDEZ-GAMIZ, Unai. Alzheimer's disease diagnosis using machine learning: a survey. **Applied Sciences**, [s.l.], v. 13, n. 14, p. 8298, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3417/13/14/8298>. Acesso em: 17 out. 2024.

MOURA, Christianne Albuquerque de.; LOPES, Graciana de Sousa. Cuidados paliativos na doença de Alzheimer: relato de experiência. **Revista Contemporânea**, [s.l.], v. 3, n. 12, p. 27675–27696, 2023. Disponível em: <https://ojs.revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home/article/view/2629>. Acesso em: 21 out. 2024.

DU, Haiyang.; MENG, Xiaoyu.; YAO, Yu.; XU, Jun. The mechanism and efficacy of GLP-1 receptor agonists in the treatment of Alzheimer's disease. **Frontiers in Endocrinology**, [s.l.], v. 13, p. 1033479, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36465634/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

FERREIRA, Sérgio Teixeira.; CLARKE, Julia Rosauero.; BOMFIM, Thereza Rachel.; DE FELICE, Fernanda Guarino. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, [s.l.], v. 10, n. 1, p. 76-83, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24529528/>. Acesso em: 18 set. 2024.

FLOR, Luisa Sorio.; CAMPOS, Monica Rodrigues. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s.l.], v. 20, p. 16-29, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/sHGvt9sy9YdGcGNWXyhh8GL/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

FROTA, Norberto Anízio Ferreira.; NITRINI, Ricardo.; DAMASCENO, Benito Pereira.; FORLENZA, Orestes Vicente.; DIAS-TOSTA, Elsa.; SILVA, Amauri B. da.; HERRERA JUNIOR, Emílio.; MAGALDI, Regina Miksian. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the scientific department of cognitive neurology and aging of the Brazilian academy of neurology. **Dementia & Neuropsychologia**, [s.l.], v. 5, n. 3, p. 146-152, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/dn/a/ZzR767Jgv7KQx5SkTQ6fSLK/>. Acesso em: 15 out. 2024.

GALICIA-GARCIA, Unai.; BENITO-VINCENTE, Asier.; JEBARI, Shifa.; LARREA-SEBAL, Asier.; SIDDIQI, Haziq.; BELLOSO-URIBE, Kepa.; OSTOLAZA, Helena.; MARTIN, César. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 21, n. 17, p. 6275, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/6275>. Acesso em: 27 set. 2024.

GENTILIN, Karla Cristina Ângelo.; SILVEIRA, Cleuza Gabriella de Almeida.; CAMPOS, Isadora Andrade Porto.; REZENDE FILHO, Leonardo. Vias de sinalização da insulina: uma revisão da literatura. **Journal Archives of Health**, [s.l.], v. 5, n. 3, p. 1789, 2024. Disponível em: <https://ojs.latinamericanpublicacoes.com.br/ojs/index.php/ah/article/view/1789>. Acesso em: 23 set. 2024.

GREGOR, Margaret F.; HOTAMISLIGIL, Gokhan S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annual Review of Immunology**, [s.l.], v. 29, p. 415-445, 2011. Disponível em: <https://www.whba1990.org/uploads/4/0/1/1/4011882/ainflmechobesity-annrevimmunoI2011.pdf>. Acesso em: 20 set. 2024.

HAMZÉ, Rim.; DELANGRE, Étienne.; TOLU, Stefania.; MOREAU, Monan.; JANEL, Nathalie.; BAILBÉ, Daniele.; MOVASSAT, Jamileh. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared molecular mechanisms and potential common therapeutic targets. **International Journal of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 23, n. 23, p. 15287, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/23/15287>. Acesso em: 26 ago. 2024.

HARREITER, Jurgen.; RODEN, Michael. Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023). **Wien Klin Wochenschr**, [s.l.], v. 135 n. 1, p. 7-17, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37101021/>. Acesso em: 21 set. 2024.

JANNOTTI NETO, José Expedito.; FRANCO, Roberta Pereira de Miranda.; ESTEPHANIN, Vitor Vieira.; ZHOURI, Matheus Rainato.; SANTOS, Luyse Tavares. Os desafios da doença de Alzheimer-uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, [s.l.], v. 5, p. 23857-23865, 2023. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63660>. Acesso em: 21 out. 2024.

JANOUTOVÁ, Jana.; MACHACZKA, Ondrej.; ZATLOUKALOVÁ, Anna.; JANOUT, Vladimír. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? a review. **Central European Journal of Public Health**, [s.l.], v. 30, p. 139-143, 2022. Disponível em: <https://cejph.szu.cz/pdfs/cjp/2022/03/01.pdf>. Acesso em: 23 set. 2024.

JQUES, Uily.; TOLEDO, Lara Fieto de.; MEDEIROS, Déborah Evelyn Miranda.; OLIVEIRA, Márcia Farsura de.; BARRETO, Leonardo Brandão. Possíveis mecanismos fisiopatológicos da doença de Alzheimer: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, [s.l.], v. 2, p. 6672-6689, 2023. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/58592>. Acesso em: 17 out. 2024.

JHA, Niraj Kumar.; JHA, Saurabh Kumar.; KUMAR, Dhiraj.; KEJRIWAL, Noopur.; SHARMA, Renu.; AMBASTA, Rashmi K.; KUMAR, Pravir. Impact of insulin degrading enzyme and neprilysin in Alzheimer's disease biology: characterization of putative cognates for therapeutic applications. **Journal of Alzheimer's Disease**, [s.l.], v. 48, n. 4, p. 891-917, 2015. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad150379>. Acesso em: 7 out. 2024.

JURCOVICOVA, Jana. Glucose transport in brain-effect of inflammation. **Endocrine Regulations**, [s.l.], v. 48 n. 1 p. 35-48, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24524374/>. Acesso em: 14 out. 2024.

KLIP, Amira.; MCGRAW, Timothy E.; JAMES, David E. Thirty sweet years of GLUT4. **Journal of Biological Chemistry**, [s.l.], v. 294, n. 30, p. 11369-11381, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31175156/>. Acesso em: 30 set. 2024.

LEITE, Rachel Ingrid Juliboni Cosendey Kezen.; COSTA, Bruno Teixeira da.; FERREIRA, Lucas Geraldo.; PEIXOTO, Anna Gabay Aylmer.; VILLELA, Erika

Veríssimo.; CANELAS, Fernanda Maria Affonso Mitidieri. Doença de Alzheimer: é possível prevenir?. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 7, n. 2, p. 01-21, 2024. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/68219>. Acesso em: 7 out. 2024.

LI, Xiaohua.; SONG, Dalin.; LENG, Sean Xiaon. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment. **Clinical Interventions in Aging**, [s.l.], v. 10, p. 549-560, 2015. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/CIA.S74042#media-abstract>. Acesso em: 18 out. 2024.

MACHADO, Annelisa Pimentel Rezende.; CARVALHO, Izabella Oliveira.; ROCHA SOBRINHO, Hermínio Maurício da. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, [s.l.], v. 6, n. 14, 2020. Disponível em: <https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/33>. Acesso em: 7 out. 2024.

MOREIRA, Gabriela Freitas.; COSCARELLI, Luisa Pires.; JARDIM, Mateus Cândido Diniz.; ARAÚJO, Isadora Mendes Moreira.; GROSSI, Bárbara Duarte.; GUIDI, Rafaela Azevedo.; MENEZES, Yasmin Ceo de Carvalho.; SILVA, Isis Mendes.; CALMON, Monique Zappe.; NETO, Crisantino Almeida Borem.; SANTIAGO, Daniel Souza de Paula.; SANTOS, Victor Hugo Ramos.; SOUZA, Lara Loureiro.; SILVA, Carlos Emanuel Pereira.; AQUINO, Victor Ribeiro. Atualizações sobre a doença de Alzheimer e seus estágios clínicos. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, [s.l.], v. 6, p. 22020–22045, 2022. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/53852>. Acesso em: 26 ago. 2024.

MOTA, Williams Queiroz.; LOBÃO, Italo da Silva.; CUNHA, João Victor Lopes da.; FERREIRA, Lucas Aires Alencar.; RAMOS, Gabriel Lima.; SILVA, Shelda Marlice Fernandes da.; SOUSA, Ian Silva de.; MOREIRA, Higo Nasser Santanna. Aspectos clínicos e moleculares do Alzheimer-revisão de literatura. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, [s.l.], v. 7, n. 2, p. 69257, 2024. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/69257>. Acesso em: 7 out. 2024.

NETO, Fernando da Mota Lopes.; OLIVEIRA, Mariana Andrade.; PORTO, Natalia Mota.; LANDIVA, José Augusto de Mello.; SENJU, Andre Luis Antoneli.; CARVALHO, Júlia Sobral Vila-Nova de.; SILVA, Bárbara Marin Veloso. Transtorno neurocognitivo maior ou leve devido à Doença de Alzheimer: estudo neuropatológico. **Revista Delos**, [s.l.], v. 58, p. 1675-1675, 2024. Disponível em: <https://ojs.revistadelos.com/ojs/index.php/delos/article/view/1675/1272>. Acesso em: 08 out. 2024

NGUYEN, Thuy Trang.; TA, Qui Thanh Hoai.; NGUYEN, Thi Kim Oanh.; NGUYEN, Thi Thuy Dung.; GIAU, Vo Van. Type 3 diabetes and its role implications in Alzheimer 's disease. **International journal of molecular sciences**, [s.l.], v. 21, n. 9, p. 3165, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/9/3165>. Acesso em: 24 out. 2024

OLIVEIRA, Giúlia Jäger Maximowicz de.; CICHACEWSKI, Camila Luisa Roda.; CARNEIRO, Carolina Fantin.; CAMPOS, Leticia Fuganti.; CAMPOS, Antônio Carlos Ligocki. Fisiopatologia e desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 3 e sua relação com a doença de Alzheimer. **Braspen Journal**, [s.l.], v. 35, n. 4, p. 421-426, 2020. Disponível em: <https://braspenjournal.org/article/doi/10.37111/braspenj.2020354015>. Acesso em: 26 ago. 2024.

OLIVEIRA, Mariana Sales.; COSTA, Giovani Davanço.; RODRIGUES, Gustavo Galarza.; DE CASTRO, Henrique Ulisses Duarte.; SAMPAIO, Victor Veitas Lopes. Diabetes mellitus tipo 2 - uma revisão abrangente sobre a etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, [s.l.], v. 5, p. 24074–24085, 2023. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63719>. Acesso em: 18 out. 2024.

PARASKEVAS, George P.; CONSTANTINIDES, Vasilios C.; BOUFIDOU, Fotini.; TSANTZALI, Ioanna.; PYRGELIS, Efstratios-Stylianos.; LIAKAKIS, Georgios.; KAPAKI, Elizabeth. Recognizing atypical presentations of Alzheimer's disease: the importance of csf biomarkers in clinical practice. **Diagnostics**, [s.l.], v. 12, n. 12, p. 3011, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/12/3011>. Acesso em: 23 set. 2024.

ROJAS, Milagros.; CHÁVEZ-CASTILLO, Mervin.; BAUTISTA Jordan.; ORTEGA Ángel.; NAVA, Manuel.; SALAZAR, Juan.; DÍAZ-CAMARGO, Edgar.; MEDINA, Oscar.; ROJAS-QUINTERO, Joselyn.; BERMÚDEZ, Valmore. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: pathophysiologic and pharmacotherapeutics links. **World Journal of Diabetes**, [s.l.], v. 12, n. 6, p. 745-766, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34168725/>. Acesso em: 30 set. 2024.

SADALA, Danyelle.; RAMOS, Vyctoria.; OLIVEIRA, Danielle dos Santos Maia Salheb de.; FERNANDES, Maria José da Silva.; COMINETTI, Marcia Regina. Progressos recentes em p-tau como biomarcador sanguíneo da doença de Alzheimer. **Revista Neurociências**, [s.l.], v. 29, p. 1-22, 2021. Disponível em <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/12512/8666>. Acesso em: 02 out. 2024.

RIVAS-SÁNCHEZ, F. B.; LÓPEZ-SAMPALO, Almudena.; PINEDA-CANTERO, Araceli. Protocolo diagnóstico y etiopatogenia de la diabetes mellitus en la juventud y en el adulto diagnostic protocol and etiopathogenesis of diabetes mellitus in youth and adults. **Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado**, [s.l.], v. 13, p. 924-928, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541220302158?via%3Di> hub. Acesso em: 21 set. 2024.

SANDHIR, Rajat.; GUPTA, Smriti. Molecular and biochemical trajectories from diabetes to Alzheimer's disease: a critical appraisal. **World journal of diabetes**, [s.l.], v. 6, n. 12, p. 1223, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26464760/>. Acesso em: 30 set. 2024.

SANTOS, Anna Luiza Morais.; FRAGA, Vanessa Gomes Fraga.; MAGALHÃES, Carolina Antunes.; SOUZA, Leonardo Cruz de.; GOMES, Karina Braga. Doença de Alzheimer e diabetes mellitus tipo 2: qual a relação?. **Revista Brasileira de Neurologia**, [s.l.], v. 53, n. 4, p. 17-26, 2017. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/12/876889/rbn-534-3-doenca-de-alzheimer-e-diabetes.pdf>. Acesso em: 18 set. 2024.

SANTOS, Michelle Didone; BORGES, Sheila de Melo. Percepção da funcionalidade nas fases leve e moderada da doença de Alzheimer: visão do paciente e seu cuidador. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 339-349, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbagg/v18n2/1809-9823-rbagg-18-02-00339.pdf>. Acesso em: 09 dez. 2024.

SHEN, Shengnan.; LIAO, Qiwen.; WONG, Yin Kwan.; CHEN, Xiao.; YANG, Chuanbin.; XU, Chengchao.; SUN, Jichao.; WANG, Jigang. The role of melatonin in the treatment of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. **International Journal of Biological Sciences**, [s.l.], v. 18, n. 3, p. 983, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8771831/>. Acesso em: 15 out. 2024.

SILVA, Fernanda Gomes da.; SILVA, Leilane Alice Moura da.; OLIVEIRA, Kênnia Stephanie Morais.; VIEIRA, Joyce Lopes.; DELFINO, Victória D'awylla Ferreira Rocha.; NASCIMENTO, Arydyjany Gonçalves. Risco de doença de alzheimer em idosos com diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 7, n. 8, p. 80491-80508, 2021. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Francisca-Patricia-Carvalho/publication/354005910\\_Risco\\_de\\_doenca\\_de\\_alzheimer\\_em\\_idosos\\_com\\_diabetes\\_mellitus\\_tipo\\_2\\_um\\_a\\_revisao\\_sistemica\\_Risk\\_of\\_alzheimer's\\_disease\\_in\\_elderly\\_with\\_type\\_2\\_diabetes\\_mellitus\\_a\\_systematic\\_review/links/611e64a30c2bfa282a586a05/Risco-de-doenca-de-alzheimer-em-idosos-com-diabetes-mellitus-tipo-2-uma-revisao-sistemica-Risk-of-alzheimers-disease-in-elderly-with-type-2-diabetes-mellitus-a-systematic-review.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Francisca-Patricia-Carvalho/publication/354005910_Risco_de_doenca_de_alzheimer_em_idosos_com_diabetes_mellitus_tipo_2_um_a_revisao_sistemica_Risk_of_alzheimer's_disease_in_elderly_with_type_2_diabetes_mellitus_a_systematic_review/links/611e64a30c2bfa282a586a05/Risco-de-doenca-de-alzheimer-em-idosos-com-diabetes-mellitus-tipo-2-uma-revisao-sistemica-Risk-of-alzheimers-disease-in-elderly-with-type-2-diabetes-mellitus-a-systematic-review.pdf). Acesso em: 21 mar. 2024.

SOUZA, Leonardo Cruz de.; SARAZIN, Marie.; JÚNIOR, Antônio Lúcio Teixeira.; CAMELLI, Paulo.; SANTOS, Antônio Emanuel.; DUBOIS, Bruno. Biological markers of Alzheimer's disease. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s.l.], v. 72, n. 3, p. 227-231, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/jkT6ntSktYqDmSrHkR9yNYN/>. Acesso em: 15 out. 2024.

SPINEDI, Eduardo.; CARDINALI, Daniel Pedro. Neuroendocrine-metabolic dysfunction and sleep disturbances in neurodegenerative disorders: focus on Alzheimer's disease and melatonin. **Neuroendocrinology**, [s.l.], v. 108, n. 4, p. 354-364, 2019. Disponível em: <https://karger.com/nen/article/108/4/354/220597>. Acesso em: 10 out. 2024.

STOYKOVICH, Seth.; GIBAS, Kelly. APOE  $\epsilon$ 4, the door to insulin-resistant dyslipidemia and brain fog? a case study. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, [s.l.], v. 11, p. 264-269, 2019. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352872919300120>. Acesso em: 10 out. 2024.

VAN GIAU, Vo.; AN, Seong Soo.; HULME, John P. Mitochondrial therapeutic interventions in Alzheimer's disease. **Journal of The Neurological Sciences**, [s.l.], v. 395, p. 62-70, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022510X18303952>. Acesso em: 10 out. 2024.

ZHAO, Na.; LIU, Chia -Chen.; INGELGOM, Alexandra J. Van.; MARTENS, Yuka A.; LINARES, Cynthia.; KNIGHT, Joshua A.; PAINTER, Meghan M.; SULLIVAN, Patrick M.; BU, Guojun. Apolipoprotein E4 impairs neuronal insulin signaling by trapping insulin receptor in the endosomes. **Neuron**, [s.l.], v. 96, n. 1, p. 115-129, 2017. Disponível em: [https://www.cell.com/neuron/pdf/S0896-6273\(17\)30791-2.pdf](https://www.cell.com/neuron/pdf/S0896-6273(17)30791-2.pdf). Acesso em: 10 out. 2024.

ZIETEK, Tamara.; RATH, Eva. Inflammation meets metabolic disease: gut feeling mediated by GLP-1. **Frontiers in Immunology**, [s.l.], v. 7, p. 154, 2016. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2016.00154/full>. Acesso em: 20 set. 2024.