



**DIABETES MELLITUS E DOENÇA DE ALZHEIMER: EXISTEM EVIDÊNCIAS DESTA CORRELAÇÃO?**

**DIABETES MELLITUS AND ALZHEIMER'S DISEASE: IS THERE EVIDENCE OF THIS CORRELATION?**

**DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: ¿HAY EVIDENCIA DE ESTA CORRELACIÓN?**

Amanda Luah de Medeiros Ribeiro<sup>1</sup>, Giovanna Kailany Machado de Oliveira Moura<sup>2</sup>, Sarah Hemmyly Honorato Saraiva<sup>3</sup>, Marília Miranda Santana<sup>4</sup>, Caio Vinicius Cavalcante Batista<sup>5</sup>, Claudio Vieira da Luz Filho<sup>6</sup>, Milena Nunes Alves de Sousa\*\*

e351459

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i5.1459>

PUBLICADO: 05/2022

**RESUMO**

**Introdução:** O diabetes mellitus (DM) é uma patologia metabólica relacionada à hiperglicemia, desencadeada por múltiplos fatores e possui diferentes categorias. Pacientes diabéticos têm maior probabilidade de comprometimento cognitivo e risco de Doença de Alzheimer (DA). **Objetivo:** Analisar a existência de evidências da correlação entre a Doença de Alzheimer e o Diabetes Mellitus. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, Literatura Latino-Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde e na biblioteca da *Scientific Electronic Library Online*. Ademais, efetuou-se uma análise crítica dos estudos, excluindo aqueles que não respondiam à pergunta selecionada pelos autores e os textos duplicados. **Resultado:** A partir da seleção de 15 artigos, notou-se que aproximadamente (100%) dos estudos apontam correlações entre DM e DA, dentre os quais as principais relações foram em relação à fisiopatologia comum (33,3%), influência da dieta, microbiota, inflamação (26,6%) e sinalizações hormonais (20%) como fatores contribuintes para o desenvolvimento desses distúrbios. **Conclusão:** A DM e DA compartilham mecanismos de desenvolvimento semelhantes. Todavia, ainda são necessárias maiores evidências de estudos para que sejam estabelecidas estratégias resolutivas para essas patologias.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença neurodegenerativa. Distúrbio metabólico. Associação.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Diabetes mellitus (DM) is a metabolic pathology related to hyperglycemia, triggered by multiple factors and has different categories. Diabetic patients are more likely to have cognitive impairment and risk of Alzheimer's disease (DA). **Objective:** To analyze the existence of evidence of the correlation between Alzheimer's disease and Diabetes Mellitus. **Method:** This is an integrative review of the literature, carried out in the Databases Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Latin American and Caribbean Literature of Information in Health Sciences and in the library of the Scientific Electronic Library Online. In addition, a critical analysis of the studies was performed, excluding those that did not answer the question selected by the authors and the duplicate texts. **Result:** From the selection of 15 articles, it was observed that approximately (100%) of the studies indicate correlations between DM and AD, among which the main relationships were in relation to the common pathophysiology (33.3%), influence of diet, microbiota, inflammation (26.6%) and hormonal signs (20%) as contributing factors for the development of these disorders. **Conclusion:** DM and AD

<sup>1</sup> Acadêmica de Medicina do Centro Universitário UNIFIP.

<sup>2</sup> Acadêmica de Medicina do Centro Universitário UNIFIP.

<sup>3</sup> Acadêmica de Medicina do Centro Universitário UNIFIP.

<sup>4</sup> Acadêmica de Medicina do Centro Universitário UNIFIP.

<sup>5</sup> Acadêmico de Medicina do Centro Universitário UNIFIP.

<sup>6</sup> Acadêmico de Medicina do Centro Universitário UNIFIP.

<sup>7</sup> Doutora. Docente no Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DIABETES MELLITUS E DOENÇA DE ALZHEIMER: EXISTEM EVIDÊNCIAS DESTA CORRELAÇÃO?  
Amanda Luah de Medeiros Ribeiro, Giovanna Kailany Machado de Oliveira Moura, Sarah Hemmyly Honorato Saraiva,  
Marília Miranda Santana, Caio Vinicius Cavalcante Batista, Claudio Vieira da Luz Filho, Milena Nunes Alves de Sousa

*share similar development mechanisms. However, further evidence of studies is still needed to develop resolution strategies for these pathologies.*

**KEYWORDS:** *Neurodegenerative disease. Metabolic disorder. Association.*

### RESUMEN

*Introducción: La diabetes mellitus (DM) es una patología metabólica relacionada con la hiperglucemia, desencadenada por múltiples factores y que tiene diferentes categorías. Los pacientes diabéticos tienen más probabilidades de tener deterioro cognitivo y riesgo de enfermedad de Alzheimer (DA). Objetivo: Analizar la existencia de evidencia de la correlación entre la enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus. Método: Se trata de una revisión integradora de la literatura, realizada en las bases de datos Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Latin American and Caribbean Literature of Information in Health Sciences y en la biblioteca de la Scientific Electronic Library Online. Además, se realizó un análisis crítico de los estudios, excluyendo aquellos que no respondieron a la pregunta seleccionada por los autores y los textos duplicados. Resultado: A partir de la selección de 15 artículos, se observó que aproximadamente (100%) de los estudios indican correlaciones entre DM y EA, entre las cuales las principales relaciones fueron en relación con la fisiopatología común (33,3%), influencia de la dieta, microbiota, inflamación (26,6%) y signos hormonales (20%) como factores contribuyentes para el desarrollo de estos trastornos. Conclusión: DM y AD comparten mecanismos de desarrollo similares. Sin embargo, todavía se necesita más evidencia de estudios para desarrollar estrategias de resolución para estas patologías.*

**PALABRAS CLAVE:** *Enfermedad neurodegenerativa. Trastorno metabólico. Asociación.*

### INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma patologia metabólica relacionada a níveis elevados de glicose no sangue<sup>1</sup> e tem diversas categorias, incluindo tipo 1, que é caracterizada como uma deficiência absoluta da insulina devido à destruição autoimune de células  $\beta$  pancreáticas<sup>2</sup>, tornando o paciente dependente de insulina exógena. Outra categoria é o diabetes tipo 2, definido como a falta de sensibilidade dos órgãos alvos a esse hormônio, ocasionando um aumentando dos níveis de glicose no sangue. Dessa maneira, o diabetes mellitus tipo 2 é um distúrbio metabólico heterogêneo complexo associado a fatores fisiológicos, genéticos e cotidianos<sup>3</sup>.

Pesquisas mostram que pacientes diabéticos têm maior incidência de comprometimento cognitivo e, portanto, maior risco de desenvolver a Doença de Alzheimer (DA)<sup>4</sup>. A DA é uma doença neurodegenerativa progressiva, definida por emaranhados de proteínas tau hiperfosforiladas, que são proteínas estabilizadoras dos microtúbulos – abundantes nos neurônios do Sistema Nervoso Central (SNC). Bem como uma disfunção colinérgica e uma existência de placas  $\beta$ -amilóides – formadas por depósitos de fragmentos de proteínas chamadas de beta-amilóides – tóxicas para os neurônios e suas sinapses<sup>5</sup>.

A Doença de Alzheimer normalmente acomete pessoas acima de 60 anos caracterizando-se como a primeira causa de demência na geriatria, a qual apresenta evolução do quadro de modo lento, progressivo, de início insidioso e perda de memória recente<sup>6</sup>. Ademais, a DA apresenta uma grandiosa perda sináptica aderida à disfunção neuronal, comprometendo regiões cerebrais pelas funções cognitivas, dentre elas: hipocampo, córtex cerebral, córtex entorrinal e o estriado ventral<sup>7</sup>.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DIABETES MELLITUS E DOENÇA DE ALZHEIMER: EXISTEM EVIDÊNCIAS DESTA CORRELAÇÃO?  
Amanda Luah de Medeiros Ribeiro, Giovanna Kailany Machado de Oliveira Moura, Sarah Hemmyly Honorato Saraiva,  
Marília Miranda Santana, Caio Vinicius Cavalcante Batista, Claudio Vieira da Luz Filho, Milena Nunes Alves de Sousa

No território brasileiro, a doença de Alzheimer apresenta propagação semelhante aos casos identificados de demência ao redor do mundo. De acordo com estudos, mais da metade dos diagnósticos ocorreram devido à doença de Alzheimer, uma condição neurodegenerativa<sup>8</sup>.

A correlação entre a DM e a DA deve ser analisada, uma vez que devido ao alargamento da base da pirâmide etária, ou seja, o aumento da expectativa de vida no contexto mundial, essas alterações passam a apresentar uma crescente prevalência<sup>9</sup>. Existem diversos fatores que contribuem para o declínio da saúde cerebral, como processos inflamatórios, hipóxia – redução da quantidade de oxigênio-, disfunções energéticas, e alterações proteicas, o que resulta em um maior acometimento dos pacientes com diabetes mellitus<sup>10</sup>.

Além disso, em relação ao estudo das modificações da função cognitiva em portadores da DM, verificou-se desregulações por meio de exames de imagens em regiões cerebrais como o lobo temporal que atua na rapidez do processamento e memória. Contudo, houve locais não afetados, tais como, as áreas responsáveis pelas funções motoras, pela aprendizagem, pela atenção, pela função visuoespacial – que consiste na identificação de um estímulo e sua localização -, dentre outras ações complexas do cérebro<sup>11</sup>.

Desse modo, o diabetes mellitus ocasiona complicações agudas, como a hipoglicemia – grave para o cérebro, pois este é um órgão glicodependente –, bem como alterações crônicas, tal como lesões nos vasos sanguíneos, danos a estruturas oculares, diminuição da filtração renal, redução da sensibilidade periféricas e comprometimento da circulação sanguínea devido à obstrução ou estreitamento do lúmen vascular<sup>12,13</sup>. Com base nisso, são notórias as anormalidades a nível cerebral aliado às modificações corporais a médio e em longo prazo nas síndromes metabólicas associadas ao diabetes.

Portanto, essa revisão tem o objetivo de analisar a existência de evidências da correlação entre a Doença de Alzheimer e o Diabetes Mellitus.

### MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática integrativa da literatura (RIL). Este método de pesquisa bibliográfica consiste na busca de material já elaborado constituído, principalmente, de artigos científicos, cujo objetivo é revisar a literatura existente, referente à temática de estudo sendo, portanto, o alicerce de qualquer pesquisa científica<sup>14</sup>.

A priori, foram identificados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), selecionando-se aqueles considerados pertinentes para a construção da pesquisa, através de suas combinações nas línguas portuguesa (“diabetes mellitus” AND “doença de Alzheimer”) e inglesa (“*diabetes mellitus*” AND “*Alzheimer disease*”).

Para a realização desse trabalho, foi efetuado o levantamento bibliográfico na Internet nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), por meio do PubMed; Literatura Latino-Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS) e



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

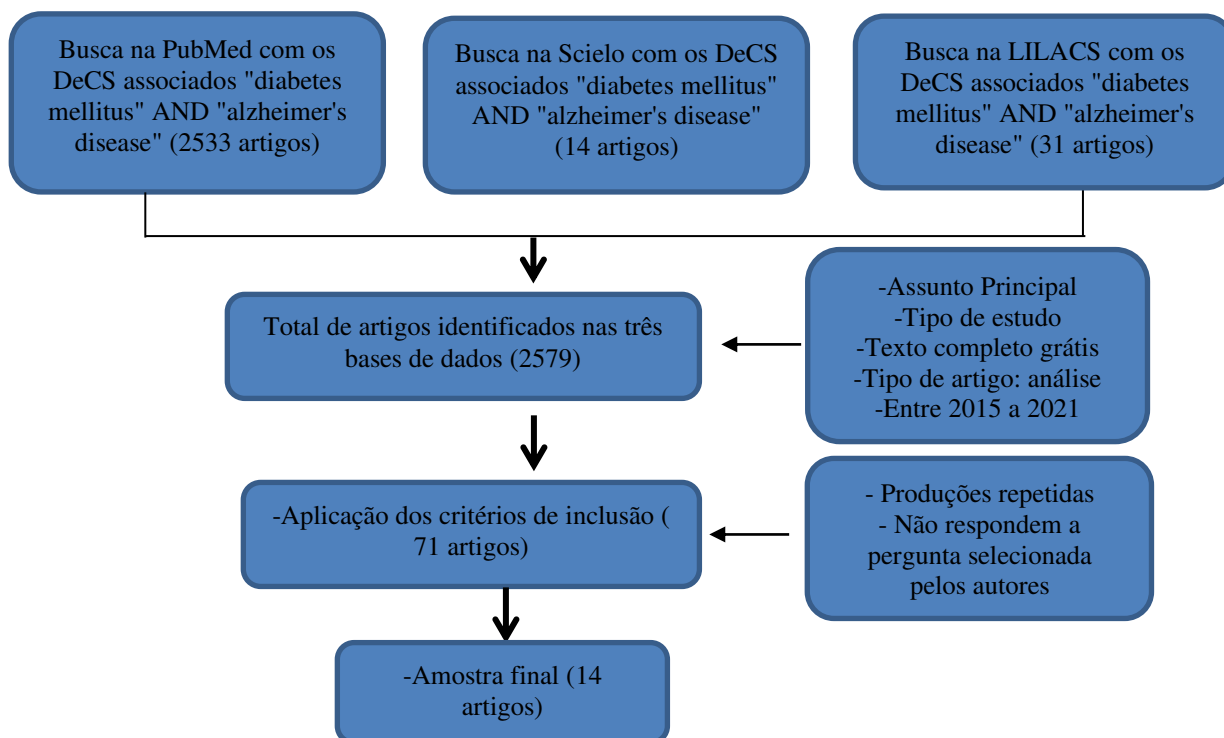
DIABETES MELLITUS E DOENÇA DE ALZHEIMER: EXISTEM EVIDÊNCIAS DESTA CORRELAÇÃO?  
Amanda Luah de Medeiros Ribeiro, Giovanna Kailany Machado de Oliveira Moura, Sarah Hemmyly Honorato Saraiva, Marília Miranda Santana, Caio Vinícius Cavalcante Batista, Claudio Vieira da Luz Filho, Milena Nunes Alves de Sousa

na biblioteca da *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). A pesquisa foi realizada pelos autores nos meses de setembro a dezembro de 2021.

Na etapa seguinte, realizou-se a pesquisa por meio desses DeCS e foram aplicados os critérios de inclusão definidos. Na LILACS, tais critérios foram: texto completo; publicados nos últimos 5 anos, sendo obtidos, ao final, 15 artigos. No PubMed, utilizou-se: texto completo grátis; artigos do tipo análise; publicados entre 2020 e 2021, verificando-se a existência de 56 artigos. Na SciELO, a seleção foi realizada por intermédio de: tema principal; publicados entre 2015 e 2021, constatando 4 resultados (Figura 1).

Além disso, foi realizada uma análise crítica dos estudos, excluindo aqueles que não respondiam à pergunta selecionada pelos autores, sendo ela: Existe correlação entre Diabetes Mellitus e uma maior incidência de casos de Alzheimer? De que natureza?". Somado a isso, excluiu-se as produções duplicadas.

**Figura 1: Fluxograma representativo da triagem do material selecionado. Patos-2021.**



Em relação à exposição dos dados, foram desenvolvidos quadros por meio do *Microsoft Word*, e escolhidos as seguintes variáveis: Autores/Ano, título do artigo, base de dados, título do periódico, Qualis Capes 2019, idioma, país, tipo de pesquisa. Somado a isso, foram montadas as categorias e subcategorias. Por fim, efetivou-se a discussão, interpretação e síntese da RIL.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DIABETES MELLITUS E DOENÇA DE ALZHEIMER: EXISTEM EVIDÊNCIAS DESTA CORRELAÇÃO?  
Amanda Luah de Medeiros Ribeiro, Giovanna Kailany Machado de Oliveira Moura, Sarah Hemmyly Honorato Saraiva, Marília Miranda Santana, Caio Vinícius Cavalcante Batista, Claudio Vieira da Luz Filho, Milena Nunes Alves de Sousa

### RESULTADOS

Destacaram-se as publicações do ano de 2021 (47%; n=7). Ademais, com relação ao idioma, há um maior acervo em inglês (75%; n=11) e de estudos disponíveis no PubMed (54%, n=8). Os trabalhos foram publicados em periódicos de excelência nacional (B2- 47%; n=7) conforme classificação Qualis Capes, apresentando um foco de pesquisa de revisão de estudos (47%; n=7) (Quadro 1).

**Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL. Patos, 2021.**

Ano	Título do Artigo	BD	Título do Periódico	Qualis Capes 2019	Idioma	Tipo de pesquisa
2017	Doença de Alzheimer e diabetes mellitus tipo 2: qual a relação? <sup>15</sup>	LILACS	Revista brasileira de Neurologia	B4	Português	Revisão
2017	Diabetes mellitus tipo 2 na fisiopatologia da doença de alzheimer <sup>16</sup>	LILACS	Louco. neuropsíquico	A2	Inglês	Investigação epidemiológica
2017	<i>Posibles relaciones entre enfermedad de Alzheimer, insulinorresistencia y diabetes mellitus tipo 2</i> <sup>17</sup>	SCIELO	Revista Venezolana de Endocrinología e Metabolismo	B2	Espanhol	Revisão
2021	Disfunção da unidade neurovascular na neurodegeneração relacionada ao diabetes <sup>18</sup>	PUBMED	<i>Biomedicine &amp; Pharmacotherapy</i>	A1	Inglês	Pesquisa experimental
2018	Diabetes Mellitus e doença de Alzheimer <sup>19</sup>	LILACS	ACM arq. catarin. Med	B2	Português	Estudo transversal e relacional
2021	Disbiose intestinal, resistência à insulina e doença de Alzheimer: revisão de uma nova abordagem para neurodegeneração <sup>20</sup>	PUBMED	<i>Frontiers in Bioscience-Scholar</i>	B2	Inglês	Pesquisa experimental
2021	Resistência à insulina e diabetes mellitus na doença de Alzheimer <sup>21</sup>	PUBMED	Cells	A1	Inglês	Pesquisa experimental
2020	As proteínas de choque térmico são um elo importante entre o diabetes tipo 2 e a doença de Alzheimer? <sup>22</sup>	PUBMED	<i>International Journal of Molecular Sciences</i>	A2	Inglês	Revisão
2021	Diabetes mellitus e pressão alta na progressão para leve deterioração cognitiva e demência: Uma revisão da literatura <sup>23</sup>	LILACS	<i>Acta neurol. colombo</i>	B3	Espanhol	Revisão sistemática
2021	Diabetes e doença de Alzheimer: a disfunção mitocondrial pode ajudar a decifrar o caminho comum? <sup>24</sup>	PUBMED	<i>Antioxidants</i>	A1	Inglês	Pesquisa experimental
2021	Doença de Alzheimer e diabetes: papel da dieta, microbiota e inflamação em modelos pré-clínicos <sup>25</sup>	PUBMED	<i>Biomolecules</i>	B2	Inglês	Pesquisa experimental



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DIABETES MELLITUS E DOENÇA DE ALZHEIMER: EXISTEM EVIDÊNCIAS DESTA CORRELAÇÃO?  
Amanda Luah de Medeiros Ribeiro, Giovanna Kailany Machado de Oliveira Moura, Sarah Hemmyly Honorato Saraiva, Marília Miranda Santana, Caio Vinícius Cavalcante Batista, Claudio Vieira da Luz Filho, Milena Nunes Alves de Sousa

2017	Mecanismos que ligam a resistência insulínica cerebral à doença de Alzheimer: uma breve revisão <sup>26</sup>	SCIELO	<i>Dement Neuropsychol</i>	B2	Inglês	Revisão
2021	Doença de Alzheimer e diabetes mellitus tipo 2: links fisiopatológicos e farmacoterapêuticos <sup>27</sup>	PUBMED	<i>World Journal of Diabetes</i>	B2	Inglês	Revisão
2020	Diabetes mellitus tipo 3: uma ligação entre a doença de Alzheimer e o diabetes mellitus tipo 2 <sup>28</sup>	PUBMED	<i>Cureus Journal of Medical Science</i>	C	Inglês	Revisão

De acordo com o quadro 2, a existência de fisiopatologia comum e as alterações na via de sinalização da insulina na DM relacionada a DA são as principais correlações, com 35,7%;n=5 e 21,42%; n=3, respectivamente.

**Quadro 2: Categorização dos artigos selecionados para compor a RIL. Patos, 2021.**

Categorias	Subcategorias	n	%
Categoria 1- Existência de correlação entre DM e DA	Correlações genéticas entre a DM e a DA <sup>28</sup>	1	7,14
	Hipótese Diabetes-NVU-Neurodegeneração <sup>18</sup>	1	7,14
	Correlação entre DM e DA devido às proteínas chaperonas <sup>22</sup>	1	7,14
	Existência de fisiopatologia comum entre a DM e a DA <sup>16,21-24,27</sup>	5	35,7
	Relação entre dieta, microbioma e inflamação na DA e DM <sup>20,25</sup>	2	14,2
	Alterações na via de sinalização da insulina, na DM, relacionada a DA <sup>17,19,26</sup>	3	21,42
	Associação entre resistência à insulina, lesões vasculares e estresse oxidativo na DM e DA <sup>15</sup>	1	7,14

### DISCUSSÃO

Os achados dessa revisão apontam para a relação entre o diabetes mellitus (DM) e a doença de Alzheimer (DA), uma vez que, 100% dos estudos analisados nessa pesquisa atestam a correlação entre essas patologias. Apesar disso, todos eles mostram que não está nítido, de fato, o real mecanismo envolvido na convergência entre a DA e a DM, porém, algumas proposições foram desenvolvidas a esse respeito.

Nesse prisma de abordagem, pesquisas têm mostrado que pacientes com DM2 possuem até 65% mais propensão de desenvolver DA do que pacientes não diabéticos, enquanto indivíduos com DA são mais susceptíveis a possuírem resistência à insulina<sup>29,30</sup>. Nesse sentido, uma das teses que corrobora para a existência dessa relação é o fato de o cérebro humano ser um dos órgãos com maior consumo de glicose e depender de forma intrínseca do hormônio glicorregulador, a insulina, para exercer suas funções vitais, as quais ficam prejudicadas devido ao processo neurodegenerativo que ocorre na DA<sup>15,31</sup>.

A saber, a insulina -como um hormônio potencialmente anabólico- tem um papel protetor contra o acúmulo da proteína  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) no cérebro, pois evita o aumento do estresse oxidativo,



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DIABETES MELLITUS E DOENÇA DE ALZHEIMER: EXISTEM EVIDÊNCIAS DESTA CORRELAÇÃO?  
Amanda Luah de Medeiros Ribeiro, Giovanna Kailany Machado de Oliveira Moura, Sarah Hemmyly Honorato Saraiva,  
Marília Miranda Santana, Caio Vinícius Cavalcante Batista, Claudio Vieira da Luz Filho, Milena Nunes Alves de Sousa

o qual é um processo que já ocorre naturalmente. Dessa forma, a resistência à insulina, especialmente com DM2, pode ser um fator de risco oculto para a progressão da DA, o que aumenta a suscetibilidade do cérebro às proteínas A $\beta$  <sup>15-18,20-21,32</sup>. Sobre isso, importa salientar que a DA e o DM2 compartilham agentes de influência semelhantes, os quais podem incluir um estilo de vida sedentário, dieta nutricionalmente pobre, obesidade e predisposição hereditária<sup>33</sup>.

No que tange à insulina, sabe-se que ela ajuda na degradação, transporte e deposição modificada de A $\beta$  fora do cérebro. Contudo, a sinalização defeituosa da insulina pode dificultar esses processos, levando ao acúmulo anormal de peptídeos mal dobrados dentro do cérebro<sup>34</sup>. Dessa forma, os genes que envolvem o metabolismo do polímero A $\beta$  podem sofrer mutações espontâneas, o que promove as manifestações iniciais da doença. Dentre os genes, os mais comuns têm-se a proteína precursora de amiloide (APP), a presenilina1 (PSEN1) e a presenilina2 (PSEN2). Como consequência, isso leva a um acúmulo de oligômeros de  $\beta$ -amiloide nas zonas de memória do cérebro, especialmente no hipocampo e no córtex<sup>21,35</sup>.

Nesse contexto, cabe abordar, também, que as disfunções inflamatórias estão associadas a alterações neurodegenerativas em humanos e a uma redução nas respostas à insulina em cérebros com DA<sup>15,36</sup>. Isso significa que, tanto no diabetes tipo 2 quanto na DA ocorre o aumento do estresse oxidativo<sup>19,37-38</sup> e a inflamação crônica<sup>18,21-22,28,38-39</sup>. A resposta a esses mecanismos de defesa promovem uma lesão no Sistema Nervoso Periférico (SNP) e no Sistema Nervoso Central (SNC) devido à exacerbada ativação de células de defesa como astrócitos e micróglia. Dessa maneira, o que deveria ser uma resposta normal e benéfica torna-se, no entanto, uma resposta inflamatória intensa que pode promover a produção de citocinas em excesso, aumentar o estresse oxidativo e ocasionar a morte celular.

Outrossim, vale ressaltar que, de maneira fisiológica, os neurônios são impossibilitados de armazenar glicose, por isso, necessitam de transportadores<sup>40</sup>. Um exemplo disso é a proteína GLUT1, a qual na DA tem diminuição da sua expressão nos capilares cerebrais e na superfície da barreira hematoencefálica (BBB)<sup>41,42</sup>. A consequência disso é a redução da captação de glicose nas partes afetadas do cérebro o que precederá, decerto, o processo neurodegenerativo da DA.

Somado às discussões levantadas, outra questão observada nos estudos é que a razão entre as concentrações de insulina no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no plasma sanguíneo estão diminuídas nos estágios avançados da DA<sup>43</sup>. Isso também é mostrado em pacientes com perda funcional do alelo APOE-4, que é uma lipoproteína<sup>44-45</sup>, sintetizada em vários órgãos, sobretudo, no fígado e no cérebro, desempenhando um papel fundamental no metabolismo lipídico<sup>44</sup>. Além disso, pode aumentar a agregação do peptídeo  $\beta$ -amilóide no cérebro<sup>46</sup>. Essa ideia ratifica a correlação entre a Diabetes Mellitus e a Doença de Alzheimer.

Do mesmo modo, há uma redução na atividade da colina acetiltransferase (ChAT) e da acetilcolinesterase -responsáveis pelo metabolismo do hormônio acetilcolina- em regiões do cérebro de pacientes com doença de Alzheimer em comparação a indivíduos sem alterações nesse local<sup>47</sup>.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DIABETES MELLITUS E DOENÇA DE ALZHEIMER: EXISTEM EVIDÊNCIAS DESTA CORRELAÇÃO?  
Amanda Luah de Medeiros Ribeiro, Giovanna Kailany Machado de Oliveira Moura, Sarah Hemmyly Honorato Saraiva,  
Marília Miranda Santana, Caio Vinícius Cavalcante Batista, Claudio Vieira da Luz Filho, Milena Nunes Alves de Sousa

Dessa forma, existem pesquisas que apontam que esse déficit colinérgico na DA, associado aos altos níveis de hemoglobina glicada (HbA1C), ocasionam um agravamento nos declínios cognitivos dessa patologia<sup>48</sup>. Dentre as principais alterações evidenciam-se: problemas na memória verbal e na velocidade de processamento. Todavia, pode-se constatar, também, que existem preservações de algumas áreas, responsáveis pela atenção, memória semântica, função visuoespacial e linguagem<sup>23,49</sup>.

Importa salientar, também, que a função equilibrada dos transportadores de A $\beta$  no SNC é crucial para a homeostase cerebral. Isso porque, sobre esses transportadores, sabe-se que a RAGE é uma proteína endotelial muito importante para transportar a proteína  $\beta$ -amiloide para o cérebro<sup>50</sup>, enquanto a Proteína 1 Relacionada ao Receptor de Lipoproteína de baixa densidade (LRP1) transporta A $\beta$  para fora do cérebro. Somado a isso, tem-se a glicoproteína P que é necessária para limpar os compostos xenobióticos do endotélio para o fluxo sanguíneo que sai do cérebro<sup>51</sup>. Devido a isso, se existir quaisquer desequilíbrios entre eles, cabe propor que pode haver a deposição de A $\beta$  no cérebro – bem como ocorre na DM – e isso resultar no aparecimento de problemas como a DA.

A fim de sustentar tal proposição, cabe abordar que em estudos feitos com camundongos diabéticos, foi detectada uma diminuição na expressão de LRP1, bem como na expressão da glicoproteína P, ambas reguladas negativamente na BBB. Por outro lado, a expressão de RAGE é promovida de modo positivo<sup>50-52</sup>. Dessa forma, pode-se inferir que, sob a condição de DM, as mudanças na expressão dos receptores para essas proteínas, presentes na BBB, contribuem para o acúmulo de A $\beta$  no cérebro e podem subsequentemente resultar no aparecimento de DA. Esse fato, decerto, corrobora com a hipótese lançada.

Além do que vem sendo abordado, observou-se que a sinalização da insulina é regulada negativamente em cérebros afetados pela DA e que a própria A $\beta$  pode se ligar aos receptores de insulina, impactando a força sináptica e aumentando a possibilidade de que A $\beta$  possa inibir competitivamente a ligação da insulina<sup>24,26,53</sup>. Ademais, tanto A $\beta$ , quanto o Polipeptídeo amiloide das ilhotas (IAPP), demonstraram uma capacidade de inibir a sensibilidade à insulina e a consequente captação de glicose em tecidos periféricos<sup>54-57</sup>. Destarte, cabe sugerir que essa dessensibilização promovida pela DA pode tornar o indivíduo mais susceptível ao DM. Posto isso, pode-se observar, então, que a relação entre essas patologias se dá de forma bidirecional.

Em síntese, a despeito da discussão em questão, importa ressaltar que as principais correlações entre a DM e a DA consistem no fato de que há uma relação intrínseca do funcionamento do cérebro devido a alterações no metabolismo da insulina e uma hiperglicemia consequente – já que ambas também compartilham agentes de influência similares e mutações genéticas. À vista disso, uma diminuição na disponibilidade necessária desse polissacarídeo – muitas vezes causada por uma redução de proteínas carreadoras – pode levar a processos de neurodegeneração, os quais podem ocorrer devido disfunções inflamatórias, bem como à formação de placas neuríticas. Estas, por sua



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DIABETES MELLITUS E DOENÇA DE ALZHEIMER: EXISTEM EVIDÊNCIAS DESTA CORRELAÇÃO?  
Amanda Luah de Medeiros Ribeiro, Giovanna Kailany Machado de Oliveira Moura, Sarah Hemmyly Honorato Saraiva,  
Marília Miranda Santana, Caio Vinícius Cavalcante Batista, Claudio Vieira da Luz Filho, Milena Nunes Alves de Sousa

vez, são consequência de um alta concentração da proteína  $\beta$ -amiloide no cérebro, haja vista que a glicose tem um papel protetor em relação a esse acúmulo.

Por fim, é pertinente salientar a despeito das limitações que essa revisão integrativa apresentou. Isso porque, a temática retratada aborda uma correlação recentemente proposta, na qual existem poucos estudos, o que dificultou a elaboração da pesquisa pela escassez de materiais. Somado a isso, outra limitação apresentada é que nenhum dos estudos analisados confirmou, de fato, a existência da correlação proposta por essa pesquisa. Haja vista que os testes examinados foram feitos em camundongos, e as conclusões obtidas a partir deles, geraram proposições acerca dos humanos. Entretanto, essas ainda não foram, decerto, confirmadas.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise e discussão dos estudos, concluiu-se que o Diabetes Mellitus pode possuir correlação com a Doença de Alzheimer e, dessa forma, pode-se propor que a DA seja uma possível complicação derivada dos grandes entraves desencadeados pelo DM. Além disso, observou-se que, nos estudos feitos com camundongos, medicamentos utilizados na intervenção ao DM – como metformina e insulina – promoveram uma redução significativa nas proteínas problemáticas e desencadeadoras da DA, como a LRP1 e a RAGE. Isso implica, portanto, em uma melhora na cognição.

Por compartilharem mecanismos de desenvolvimento e estarem relacionadas, há de se propor métodos de prevenção também compartilhados, como alimentação saudável e equilibrada em nutrientes e uma vida mais ativa, a qual inclua a realização de atividade física sistemática. Ademais, cabe salientar sobre a profilaxia individual da DA, na qual deve-se manter a mente ativa das mais diversas formas como ler, estudar e realizar desafios mentais, isso porque, como mencionado na presente revisão, a DA influencia na ocorrência do DM e vice-versa. Sendo assim, ao prevenir uma, tem-se a menor incidência das duas.

### REFERÊNCIAS

1. Saprà A, et al. Diabetes Mellitus. StatPearls. 2021 Sep;18. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
2. Sesterheim P, et al. Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patogénia auto-imune. Scientia Medica. 2021 Dec 05;17(4):212-217. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/26755878.pdf>
3. Ryan JP, et al. Type 1 diabetes mellitus: multifactors that confer susceptibility to autoimmune pathogens. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology. 2014 Jan 05;27(1):47–55. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24394151/>
4. Mittal K, et al. Shared Links Between Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: A Review. Elsevier Science. 2016 Feb 11;10(2):144-149. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402115300709?via%3Dihub>



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DIABETES MELLITUS E DOENÇA DE ALZHEIMER: EXISTEM EVIDÊNCIAS DESTA CORRELAÇÃO?  
Amanda Luah de Medeiros Ribeiro, Giovanna Kailany Machado de Oliveira Moura, Sarah Hemmyly Honorato Saraiva,  
Marília Miranda Santana, Caio Vinícius Cavalcante Batista, Claudio Vieira da Luz Filho, Milena Nunes Alves de Sousa

5. Francis P, et al. SThe cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1999 Feb 11;66(2):137-147. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/66/2/137.long>
6. Denham H, et al. A hypothesis on the pathogenesis of Alzheimer's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1996 Jun 15;786(1):152-168. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1996.tb39059.x>
7. Selkoe D, et al. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. Physiological Review. 2001 Apr 01;81(2):741-766. Disponível em: [https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.2001.81.2.741?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.2001.81.2.741?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org)
8. Hwang J-H, et al. Use of in vivo magnetic resonance spectroscopy for studying metabolic diseases. Experimental & Molecular Medicine. 2015 Feb 06;47(2):139-147. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4346484/pdf/emm2014101a.pdf>
9. Kumar R, et al. Type 2 diabetes mellitus, cognition and brain in aging: A brief review. Indian Journal of Psychiatry. 2015 Feb 06;51(1):35-38. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3038537/>
10. Espeland M, et al. Type 2 diabetes mellitus, cognition and brain in aging: A brief review. Health Services Research. 2013 Jan 17;36(1):90-97. Disponível em: <file:///C:/Users/user/Downloads/dc12-0555.pdf>
11. Awad N, et al. The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. Journal Clin Exp Neuropsychol. 2004 Dec 14;26(8):157-171. Disponível em: <https://www.meta.org/papers/the-relationship-between-impaired-glucose/15590460>
12. Ginter E, et al. Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century. Springer Link. 2012 Dec 30;771:42-50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23393670/>
13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2012 Dec 30;36(1):11-66. Disponível em: [https://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement\\_1/S11](https://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11)
14. Gonçalves H de A. Manual de Metodologia de Pesquisa Científica. Avercamp. 2005. Disponível em: <https://www.passeidireto.com/arquivo/48270301/goncalves-manual-de-metodologia-da-pesquisa-cientifica/27>
15. Santos ALM, et al. Doença de alzheimer e diabetes mellitus tipo 2: qual a relação?. Revista Brasileira de Neurologia. 2021 Dec 15;53(4):17-26. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta/resource/pt/biblio-876889>
16. Nazaré AM de. Diabetes mellitus tipo 2 na fisiopatologia da doença de alzheimer. Dement Neuropsychol. 2017;11(2):105-113. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/dn/a/5YTVhMwWSySWf6cQWDQRK/mL/abstract/?lang=pt>
17. Hómeiz B. Posibles relaciones entre enfermedad de alzheimer, insulinoresistencia y diabetes mellitus tipo 2. Revista Venezolana de Endocrinología e Metabolismo. 2021 Dec 15;15(1):11-19. Disponível em: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1690-31102017000100003](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102017000100003)
18. Yan C, et al. Dysfunction of the neurovascular unit in diabetes-related neurodegeneration. Biomed Pharmacother. 2020;131. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32841897/>



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DIABETES MELLITUS E DOENÇA DE ALZHEIMER: EXISTEM EVIDÊNCIAS DESTA CORRELAÇÃO?  
Amanda Luah de Medeiros Ribeiro, Giovanna Kailany Machado de Oliveira Moura, Sarah Hemmyly Honorato Saraiva,  
Marília Miranda Santana, Caio Vinícius Cavalcante Batista, Claudio Vieira da Luz Filho, Milena Nunes Alves de Sousa

19. Mendes C, et al. Diabetes mellitus e a doença de alzheimer. Arquivos Catarinenses de Medicina. 2018;47(1):159-168. Disponível em: [file:///C:/Users/user/Downloads/179-1246-1-PB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/user/Downloads/179-1246-1-PB%20(1).pdf)
20. Lazar E, et al. Disbiose intestinal, resistência à insulina e doença de Alzheimer: revisão de uma nova abordagem para a neurodegeneração. Fronteiras em Biociências. 2021;13(1):17-29. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34256527/>
21. Burillo J, et al. Resistência à insulina e diabetes mellitus na doença de Alzheimer. Células. 2021;10(5). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34069890/>
22. Rowles JE, et al. As proteínas de choque térmico são um elo importante entre o diabetes tipo 2 e a doença de Alzheimer?. Revista Internacional de Ciências Moleculares. 2020;21(21):8204. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33147803/>
23. Ávila LAS, et al. As proteínas de choque térmico são um elo importante entre o diabetes tipo 2 e a doença de Alzheimer?. Acta Neurológica Colombia. 2021;37(2):80-90. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v37n2/2422-4022-anco-37-02-80.pdf>
24. Potenza MA, et al. Diabetes e doença de Alzheimer: a disfunção mitocondrial pode ajudar a decifrar o caminho comum?. Antioxidants. 2021;10(8). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/8/1257>
25. Carranza-Naval MJ, et al. Doença de Alzheimer e diabetes: papel da dieta, microbiota e inflamação em modelos pré-clínicos. Biomoléculas. 2021;11(2):262. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7916805/pdf/biomolecules-11-00262.pdf>
26. Matioli Maria Niures Pimentel dos Santos, et al. Mecanismos que ligam a resistência insulínica cerebral à doença de Alzheimer: uma breve revisão. Dement Neuropsychol. 2015;9(2):96-102. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/dn/a/4pjtTWSsZhnwFD9JNxxgQxG/?format=pdf&lang=en>
27. Santos Milagros RMNP, et al. Doença de Alzheimer e diabetes mellitus tipo 2: links fisiopatológicos e farmacoterapêuticos. Jornal Mundial de Diabetes. 2021;12(6):745-766. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34168725/>
28. Nisar O, et al. Diabetes mellitus tipo 3: uma ligação entre a doença de Alzheimer e o diabetes mellitus tipo 2. Cureus. 2020;12(11). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33391936/>
29. Arvanitakis Z, et al. Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease Risk and Cognitive Function Decline. American Medical Association. 2004 May 15;61(5):661-666. Disponível em: <file:///C:/Users/user/Downloads/noc30383.pdf>
30. Janson J, et al. Increased Risk of Type 2 Diabetes in Alzheimer Disease. American Diabetes Association. 2004 Feb 20;53(2):474-481. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2.474>
31. Peters A, et al. The Selfish Brain: Competition for Energy Resources. American Medical Association. 2004 May 15;28(2):140-183. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763404000259?via%3Dihub#>
32. Falco A de, et al. Alzheimer's disease: etiological hypotheses and treatment perspectives. Quimica Nova. 2015 Sep 30;39(1):63-80. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>
33. Akter K, et al. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment?. British Journal of Clinical Pharmacology. 2011 Mar 08;71(3):365-376. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21284695/>



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DIABETES MELLITUS E DOENÇA DE ALZHEIMER: EXISTEM EVIDÊNCIAS DESTA CORRELAÇÃO?  
Amanda Luah de Medeiros Ribeiro, Giovanna Kailany Machado de Oliveira Moura, Sarah Hemmyly Honorato Saraiva,  
Marília Miranda Santana, Caio Vinícius Cavalcante Batista, Claudio Vieira da Luz Filho, Milena Nunes Alves de Sousa

34. Su F, et al. Brain insulin resistance deteriorates cognition by altering the topological features of brain networks. *Neuroimage Clinical*. 2016 Dec 12;13:280-287. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28050343/>
35. Ruiz Henry H, et al. Increased susceptibility to metabolic dysregulation in a mouse model of Alzheimer's disease is associated with impaired hypothalamic insulin signaling and elevated BCAA levels. *Alzheimers Dement*. 2016 Aug 27;12(8):851-861. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5358328/>
36. Ezequiel D, et al. Envolvimento da inflamação subclínica e do estresse oxidativo na resistência à insulina associada a obesidade. *HU revista [Internet]*. 2019 Apr 04 [cited 2021 Dec 10]; Available from: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/16950>
37. Anderson EJ, Lustig ME, Boyle KE, et al. A emissão mitocondrial de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e o estado redox celular relacionam a ingestão excessiva de gordura à resistência à insulina em roedores e humanos. *J Clin Invest*. 2009; 119: 573-81.
38. Etham JA, et al. A emissão mitocondrial de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e o estado redox celular vinculam o excesso de ingestão de gordura à resistência à insulina em roedores e humanos. *NIH [Internet]*. 2009 Feb 02 [cited 2021 Dec 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19188683/>. Spranger
39. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Citocinas inflamatórias e o risco de desenvolver diabetes tipo 2: resultados do estudo prospectivo European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition (EPIC) -Potsdam. *Diabetes*. 2003;52:812-7.
40. Echeverría F, et al. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. *NIH [Internet]*. 2015 Apr 14 [cited 2021 Dec 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25792098/>.
41. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Citocinas inflamatórias e o risco de desenvolver diabetes tipo 2: resultados do estudo prospectivo European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition (EPIC) -Potsdam. *Diabetes*. 2003;52:812-7.
42. Zlokovic VB. A barreira hematoencefálica na saúde e doenças neurodegenerativas crônicas. *NIH [Internet]*. 2008 Jan 24 [cited 2021 Dec 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18215617/>.
43. Zhenhua Wu, et al. Papel do gene homeobox MEOX2 na disfunção neurovascular na doença de Alzheimer. *NIH [Internet]*. 2005 Sep 11 [cited 2021 Dec 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16116430/>.
44. Filho Otávio, AM. Repercussões neurológicas do Diabetes Mellitus – por Otávio Silva Rodrigues Filho e Maikon Augusto Aranda. *NEUROCIÊNCIAS EM DEBATE [Internet]*. 2016 Jun 17 [cited 2021 Dec 10]; Available from: <http://cienciasecognicao.org/neuroemdebate/arquivos/3067>
45. RW Mahley. Apolipoproteína E: proteína transportadora de colesterol com função em expansão na biologia celular. *NIH [Internet]*. 1988 Apr 29 [cited 2021 Dec 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3283935/>.
46. Ojopi E, Bertoncini A, Neto Emmanuel. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. *Revista de psiquiatria clínica [Internet]*. 2004 Jan 31 [cited 2021 Dec 10]; DOI 10.1590/S0101-60832004000100005. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rpc/a/65R3XfvGzKZPXK7ddbLLxsP/?lang=pt#>



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DIABETES MELLITUS E DOENÇA DE ALZHEIMER: EXISTEM EVIDÊNCIAS DESTA CORRELAÇÃO?  
Amanda Luah de Medeiros Ribeiro, Giovanna Kailany Machado de Oliveira Moura, Sarah Hemmyly Honorato Saraiva,  
Marília Miranda Santana, Caio Vinicius Cavalcante Batista, Claudio Vieira da Luz Filho, Milena Nunes Alves de Sousa

47. Ma J, et al. Proteínas associadas a amilóide alfa 1-antiquimotripsina e apolipoproteína E promovem a montagem da proteína beta de Alzheimer em filamentos. NIH [Internet]. 1994 Nov 03 [cited 2021 Dec 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7969426/>
48. Davies P, Maloney Aj. Perda seletiva de neurônios colinérgicos centrais na doença de Alzheimer. NIH [Internet]. 1976 Dec 25 [cited 2021 Dec 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/63862/>.
49. Espeland Mark, et al. Influência do diabetes tipo 2 nos volumes cerebrais e mudanças nos volumes cerebrais: resultados dos estudos de imagens de ressonância magnética da Women's Health Initiative. NIH [Internet]. 2013 Jan 01 [cited 2021 Dec 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22933440/>.
50. Awad Nesrine, Gagnon Michèle, Messier Claude. A relação entre tolerância à glicose diminuída, diabetes tipo 2 e função cognitiva. NIH [Internet]. 2004 Nov 01 [cited 2021 Dec 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15590460/>.
51. Liu Li, et al. Regulação positiva de RAGE na barreira hematoencefálica em camundongos diabéticos induzidos por estreptozotocina. NIH [Internet]. 2009 Aug 01 [cited 2021 Dec 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19347957/>.
52. Hong Hao, et al. Regulação negativa de LRP1 [correção de LPR1] na barreira hematoencefálica em camundongos diabéticos induzidos por estreptozotocina. NIH [Internet]. 2009 Jun 01 [cited 2021 Dec 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19285094/>
53. Liu Haiyan, et al. Função prejudicada e expressão da glicoproteína P na barreira hematoencefálica de ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina. NIH [Internet]. 2006 Dec 06 [cited 2021 Dec 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17074306/>.
54. Patel N Aarti, Jhamandas H Jack. Receptores neuronais como alvos para a ação da proteína beta-amilóide (A $\beta$ ) no cérebro. NIH [Internet]. 2012 Jan 20 [cited 2021 Dec 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22261393/>.
55. Dib A. Sergio. Resistência á insulina e síndrome metabólica no diabetes melito do tipo 1. Sou. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2006. Available: <https://www.scielo.br/j/abem/a/mhw8zDypnTbq4VjRCfFGYkt/?lang=pt>
56. Anghebem Mauren, Rego Fabiane, Picheth Geraldo. COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas. Rev. Bras. Anal. Clin. (Rio de Janeiro) [Internet]. 2020 Jul 28 [cited 2021 Dec 10]; DOI 10.21877/2448-3877.20200001. Available from: <http://www.rbac.org.br/artigos/covid-19-e-diabetes-relacao-entre-duas-pandemias-distintas/>.
57. Castanheiro Jaqueline, et al. 16º Congresso Nacional de Iniciação Científica [Internet]. [place unknown: publisher unknown]; 2016 [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.conic-semesp.org.br/anais/files/2016/trabalho-1000022342.pdf>