



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Faculdade de Ciências da Saúde

Associação entre Doença de Alzheimer e Diabetes Diabetes tipo 3?

Fátima Cristina Parreira Cordeiro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez

Covilhã, setembro de 2013

Dedicatória

*Ao meu avô,
por ter inspirado o tema desta dissertação.*

Agradecimentos

“(...) se quiser ir longe, leve alguém consigo.”

Agradeço aos meus pais, tios, restante família e amigos por todo o apoio e carinho prestados, que possibilitou que esta dissertação de mestrado se tornasse uma realidade. Um obrigado muito especial à minha prima Cláudia.

Agradeço também ao meu orientador, Dr. Francisco Alvarez, por ter aceite o convite para a orientação deste trabalho e pela disponibilidade demonstrada durante a sua realização.

Resumo

A doença de Alzheimer e a diabetes *mellitus* tipo 2 encontram-se entre as doenças mais comuns associadas ao envelhecimento. Ambas são potencialmente incapacitantes e apresentam um elevado impacto económico. Ao mesmo tempo, possuem características clínicas e bioquímicas que sugerem mecanismos patogénicos comuns. Por este motivo alguns autores usam o termo “diabetes tipo 3” para se referir à doença de Alzheimer.

Os objetivos deste trabalho são: realizar uma revisão sobre o *estado da arte* da doença de Alzheimer; analisar a patogenia comum entre esta doença e a diabetes *mellitus* tipo 2; definir diabetes tipo 3 e, por fim, descrever potenciais abordagens terapêuticas para a doença de Alzheimer, baseadas na relação entre estas duas patologias. Para isso foi feita uma pesquisa bibliográfica exaustiva das informações existentes em diversas bases de dados online, assim como em livros de referência que se revelaram adequados ao tema proposto.

Apesar de avanços científicos recentes, a fisiopatologia da doença de Alzheimer ainda não é completamente conhecida e não existe nenhum biomarcador que possibilite a elaboração de um diagnóstico precoce, tratamentos curativos ou formas comprovadamente eficazes de prevenir esta doença.

A doença de Alzheimer e a diabetes *mellitus* partilham vários mecanismos patofisiológicos. Em ambas as patologias verifica-se a formação de proteínas amiloidogénicas que provocam a destruição das estruturas onde se depositam (amiloide B e tau a nível cerebral na doença de Alzheimer, amilina nas ilhotas pancreáticas de doentes com diabetes *mellitus* tipo 2); ocorre resistência à insulina (no sistema nervoso central no primeiro caso e a nível dos tecidos periféricos no segundo); anomalias do metabolismo da glicose; aumento do *stress* oxidativo e processos inflamatórios. No entanto, apesar das semelhanças patofisiológicas, o termo “diabetes tipo 3” continua controverso.

Ensaio clínicos recentes aplicaram antidiabéticos em doentes nos estágios iniciais da doença de Alzheimer. Apesar dos resultados aparentemente animadores, é necessária mais investigação nesta área.

Palavras-Chave

Doença de Alzheimer, Diabetes *mellitus* tipo 2, Diabetes tipo 3, Demência, Fisiopatologia

Abstract

Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus are two of the most frequent aging related diseases. Both are associated with high levels of disability and have a huge economic impact. Their clinical and biochemistry features resembles shared pathogenic mechanisms, being the reason why some authors refer to Alzheimer's disease as "type 3 diabetes".

The main objectives of this work are: to revise the state-of-the-art of Alzheimer's disease; to analyze the shared pathophysiology of this disease and type 2 diabetes mellitus; to define "type 3 diabetes" and to explain potential therapeutic approaches for Alzheimer's disease, targeting the shared pathogenic mechanisms. To achieve those goals, it was performed an exhaustive bibliographic review of the published data in several online databases and in reference books.

Despite recent scientific improvements, the pathophysiology of Alzheimer's disease is not yet completely understood and there is a lack of a definitive biomarker which could allow an early diagnosis, subsequent curative treatments or even effective ways to prevent the disease.

Alzheimer's disease and diabetes mellitus share several pathophysiologic mechanisms. In both diseases, there is an rearrangement of amyloidogenic proteins causing harming deposits in the tissues (β -amyloid and tau in Alzheimer's disease brains, hIAPP in pancreatic islets of type 2 diabetes mellitus patients); there is insulin resistance (in central nervous system in the first case, and in peripheral tissue in the second); glucose metabolism anomalies; increased oxidative stress and inflammatory processes. Regardless of the pathophysiologic similarities, the concept of "type 3 diabetes" remains controversial.

Although clinical trials using antidiabetic drugs in the treatment of mild Alzheimer's disease show us encouraging results, more convinced research data is still needed.

Keywords

Alzheimer's Disease, Type 2 diabetes *mellitus*; Type 3 diabetes, Dementia, Physiopatology

Índice

Lista de Figuras	vii
Lista de Tabelas	viii
Lista de Acrónimos	ix
1. Introdução	1
2. Metodologia	2
3. Doença de Alzheimer	3
3.1. Epidemiologia	3
3.2. Fisiopatologia da DA	6
3.2.1. Placas neuríticas	7
3.2.2. Agregados neurofibrilares	8
3.3. Considerações genéticas	9
3.4. Critérios de diagnóstico da DA	11
3.5. Abordagem ao paciente com DA	14
3.6 Tratamento da DA	16
4. Diabetes <i>Mellitus</i>	19
4.1. Breves noções de epidemiologia e fisiopatologia	19
4.2. Formas de tratamento disponíveis	20
5. Mecanismos Fisiopatológicos comuns entre DA e DM2	21
5.1. Amiloidogénese na DA e DM2	21
5.2. Metabolismo da insulina na DA e DM2	22
5.3. Metabolismo da glicose na DA e DM2	24
5.4. Disfunção mitocondrial e stress oxidativo na DA e DM2	24
5.5. AGEs na DA e DM	26
5.6. Acetilcolina na DA e DM	26
5.7. Inflamação na DA e DM2	26
6. Diabetes tipo 3	27
7. Antidiabéticos como tratamento da DA	28
7.1. Insulina	28
7.2. Tiazolinedionas	29
7.3. Metformina	29
8. Conclusão	30
Referências Bibliográficas	32

Lista de Figuras

Figura 1 - Processamento da Proteína Percussora do Amiloide	7
Figura 2 - Formação dos Agregados Neurofibrilares	8
Figura 3 - Esquema dos eventos celulares relacionados com a disfunção mitocondrial e stress oxidativo	25

Índice de Tabelas

Tabela 1 - População total acima dos 60 anos, estimativa bruta da prevalência de demência em 2010, número estimado de pessoas com demência (2010, 2030 e 2050) e aumentos proporcionais (2010-2030 e 2010-2050), por região do mundo GBD	3
Tabela 2 - Estimativa da prevalência da demência nas regiões do mundo GBD por grupo etário, em 2010	5
Tabela 3 - Descrição dos genes implicados na doença de Alzheimer	9
Tabela 4 - Critérios de diagnóstico para a demência	11
Tabela 5 - Critérios de diagnóstico para a doença de Alzheimer	12
Tabela 6 - Diagnóstico diferencial de demência	15

Lista de Acrónimos

ADDLs	Ligandos difundíveis derivados de amiloide β (Amyloid β-Derived Diffusible Ligands)
AGEs	Produtos finais da glicação avançada (Advanced Glycation End-products)
AICD	Domínio Intracelular do Amiloide (Amyloid Intracellular Domain)
AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteroides
ApoE	Apolipoproteína E
APP	Proteína precursora do amiloide (Amyloid Precursor Protein)
ATP	Adenosina trifosfato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AB	Amiloide beta
BHE	Barreira Hemato-Encefálica
B-on	Biblioteca do conhecimento online
CADASIL	Arteriopatia cerebral autossômica dominante com infarctes subcorticais e leucoencefalopatia (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy)
ChAT	Acetilcolina transferase (Choline acetyltransferase)
CLU	Clusterina
CR1	Recetor 1 do complemento [Complement Component (3b/4b) receptor 1]
DA	Doença de Alzheimer; Demência de Alzheimer
DDP-4	Dipeptidil peptidase 4
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
DYRK1A	(Dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A)
EEG	Eletroencefalograma
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
EU27	União Europeia, 27 países membro
EUA	Estados Unidos da América
GBD	Peso global de doença (Global Burden of Disease)

GLP-1	(Glucagon-like peptide 1)
GSK3B	(Glicogen Synthase Kinase 3B)
hIAPP	Amilina (human islet amyloid polypeptide)
IDE	Enzima de Degradação da Insulina (Insulin-Degrading Enzyme)
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina (Insulin-like Grow Factor)
IL-6	Interleucina 6
IV	Intravenoso
MCI	Défice Cognitivo Ligeiro (Mild Cognitive Impairment)
mL	Militro
MMSE	Mini-exame do estado mental (Mini-Mental Status Examination)
NFT	Agregados Neurofibrilares (Neurofibrillary Tangles)
NIA	(National Institute on Aging)
NINCDS-ADRDA..	(National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)
NMDA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C Reativa
PET	Tomografia por emissão de positrões (Positron Emission Tomography)
PIB	(Pittsburgh Compound B)
PICALM	(Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein; Clathrin assembly lymphoid-myeloid leucemia gene)
PPARγ	(Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma)
PS-1 / PS-2	Presenilina 1 / Presenilina 2
RM	Ressonância Magnética
ROS	Espécies reativas de oxigénio (Reactive Oxygen Species)
SNC	Sistema Nervoso Central
SorL1	(Sortilin-related receptor)
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (Single-Photon Emission Computed Tomography)
TC	Tomografia Computorizada
TOMM40	(Translocase of Outer Mitochondrial Membrane 40 homolog)

U	Unidades
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
μU	Micro-Unidades

1. Introdução

A demência afeta aproximadamente 35,6 milhões de pessoas a nível mundial, estimando-se que este número duplique a cada 20 anos. (1) De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a demência contribui para 11,2% do total de anos vividos com incapacidade, em pessoas com mais de 60 anos, valor superior ao descrito para o cancro, acidente vascular cerebral (AVC) e doença cardiovascular. (2)

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, sendo o principal fator de risco para esta patologia a idade avançada. (2-5) Visto que o estrato mais idoso é aquele que apresenta os índices de crescimento mais rápido nas sociedades europeias, estes números colocam desafios importantes a todos os sistemas de cuidados de saúde e sociais, tornando a demência um importante problema de saúde pública. (6)

Várias co-morbilidades, também associadas ao envelhecimento, aumentam o risco de desenvolver DA. (4) Entre elas encontra-se a diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), estando esta relação confirmada em muitos estudos epidemiológicos. (7-9) Tanto para a DA como para a DM2, os mecanismos patofisiológicos, ainda não são completamente conhecidos e, curiosamente, as duas doenças partilham características clínicas e bioquímicas que sugerem mecanismos patogénicos comuns. Em ambas se verificam anomalias do metabolismo da glicose, resistência à insulina, aumento do *stress* oxidativo e deposição de proteínas amiloidogénicas. Pensa-se, também, que estas duas patologias se potenciem entre si. (10-15) Neste sentido, em 2005, Suzanne de la Monte sugeriu o termo “diabetes tipo 3” para se referir à doença de Alzheimer. (16)

Este trabalho tem como principais objetivos realizar uma revisão sobre o *estado da arte* da DA, nomeadamente sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos; analisar a patogenia comum entre DA e DM2; explicar a designação de diabetes tipo 3 e, por fim, descrever potenciais abordagens terapêuticas para a DA, baseadas na relação entre estas duas patologias, atualmente em investigação.

2. Metodologia

Para responder aos objetivos propostos, a metodologia utilizada consistiu numa pesquisa bibliográfica exaustiva das informações existentes na base de dados PubMed e nos motores de busca B-on (Biblioteca do Conhecimento Online) e Google Académico. Foram ainda utilizados alguns livros de referência e algumas publicações listadas nos artigos obtidos.

A pesquisa foi realizada em inglês, com as seguintes palavras-chave “Alzheimer’s disease”, “dementia”, “diabetes”, “type 3 diabetes”, combinadas com as palavras “prevalence”, “epidemiology”, “pathophysiology”, “metabolism”, “insulin physiology”, “oxidative stress”, “cognitive impairment”, “clinical trials” e “antidiabetic medications”. Foi também elaborada uma pequena pesquisa em português com a seguinte combinação de palavras-chave “prevalência”, “doença de Alzheimer” e “Portugal”.

Durante a pesquisa foram priorizados os artigos científicos publicados a partir de 2005, data em que surgiu o termo “diabetes tipo 3”. Foram também utilizados alguns artigos mais antigos que se revelaram importantes para o tema desta dissertação.

3. Doença de Alzheimer

Definida como deterioração adquirida das capacidades cognitivas que prejudica o desempenho das atividades quotidianas (3), a demência é uma condição clínica extremamente prevalente entre a população mais idosa. A DA é a forma mais frequente, sendo responsável por 50 a 56% dos casos de demência. A este valor acresce mais 13 a 17% de diagnósticos explicados por DA combinada com doença vascular cerebral. (4)

Na maioria dos casos, a DA manifesta-se inicialmente por uma perda insidiosa da memória seguida de uma demência lentamente progressiva. Esta patologia apresenta uma duração média entre 8 a 10 anos, estando associada a grande incapacidade. (3)

3.1. Epidemiologia

Estima-se que em 2010 existissem no mundo cerca de 35,6 milhões de pessoas com demência. Prevê-se que este número duplique a cada 20 anos, passando a 65,7 milhões em 2030 e a 115,4 em 2050. (1, 17) Sul e este da Ásia, Europa ocidental e a América do norte são, atualmente, as regiões com maior número de indivíduos afetados. Note-se que 58% do total de pessoas com demência provém de países em vias de desenvolvimento e é esta a fração em que se estima um maior aumento da prevalência. (1, 2, 17) Na Europa, em 2010 existiam 9,95 milhões de pessoas dementes (Tabela 1). (1) Em Portugal, existem cerca de 153 mil pessoas com esta condição, das quais 90 mil têm DA, o que corresponde a cerca de 1% do total da população nacional. (6)

Tabela 1 - População total acima dos 60 anos, estimativa bruta da prevalência de demência em 2010, número estimado de pessoas com demência (2010, 2030 e 2050) e aumentos proporcionais (2010-2030 e 2010-2050), por região do mundo GBD (Global Burden of Disease). Adaptado de Prince M. *et al*, 2013. (1)

Região GBD	População >60 anos (milhões, 2010)	Estimativa bruta de prevalência (% 2010)	Número de pessoas com demência (milhões)			Aumentos proporcionais (%)	
			2010	2030	2050	2010-2030	2010-2050
Ásia	406,55	3,9	15,94	33,04	60,92	107	282
Australásia	4,82	6,4	0,31	0,53	0,79	71	157
Ásia-Pacífico	46,63	6,1	3,83	5,36	7,03	89	148
Oceânia	0,49	4,0	0,02	0,04	0,10	100	400
Ásia, Central	7,16	4,6	0,33	0,56	1,19	70	261
Ásia, Oriental	171,61	3,2	5,49	11,93	22,54	117	311
Ásia, Sul	124,61	3,6	4,48	9,31	18,12	108	304
Ásia, Sudeste	51,22	4,8	2,48	5,30	11,13	114	349
Europa	160,18	6,2	9,95	13,95	18,65	40	87

Europa, Ocidental	97,27	7,2	6,98	10,03	13,44	44	93
Europa, Central	23,61	4,7	1,10	1,57	2,10	43	91
Europa, Leste	39,30	4,8	1,87	2,36	3,10	26	66
Américas	120,74	6,5	7,82	14,78	27,08	89	246
América do Norte	63,67	6,9	4,38	7,13	11,01	63	151
Caraíbas	5,06	6,5	0,33	0,62	1,04	88	215
América Latina, Andes	4,51	5,6	0,25	0,59	1,29	136	416
América Latina, Central	19,54	6,1	1,19	2,79	6,37	134	435
América Latina, Sul	8,74	7,0	0,61	1,08	1,83	77	200
América Latina, Tropical	19,23	5,5	1,05	2,58	5,54	146	428
África	71,07	2,6	1,86	3,92	8,74	111	370
Norte de África/Médio Oriente	31,11	3,7	1,15	2,59	6,19	125	438
África Subsariana Central	3,93	1,8	0,07	0,12	0,24	71	243
África Subsariana, Oriental	16,03	2,3	0,36	0,69	1,38	92	283
África Subsariana, Sul	4,66	2,1	0,10	0,17	0,20	70	100
África Subsariana, Ocidental	15,33	1,2	0,18	0,35	0,72	94	300
Mundo	758,54	4,7	35,56	65,69	115,38	85	225

A demência, por ser uma doença crónica, progressiva, de longa duração e, até agora, incurável, tem um profundo impacto no dia a dia dos pacientes afetados e nas suas famílias. Entre as pessoas idosas esta condição é o principal motivo de incapacidade e dependência (18), tornando-se um pesado fardo emocional para familiares e cuidadores. (3) Acresce ainda o forte impacto económico resultante dos gastos com medicamentos, ajudas técnicas, produtos para incontinência, consultas da especialidade, necessidade de vigilância permanente e de cuidados prestados por pessoas especificamente formadas. (6) Em 2010, foram gastos mundialmente cerca de 604 biliões de dólares, 70% dos quais no oeste da Europa e América do Norte. (18) Neste valor estão incluídos os custos médicos e sociais diretos assim como todos os custos indiretos, maioritariamente relacionados com cuidados prestados por familiares e diminuição da produtividade. Na EU27, em 2008, os custos totais foram estimados em 160 biliões de euros, dos quais 56% em cuidados informais. Calcula-se que os cuidados prestados a cada pessoa com demência rondem os 22 mil euros por ano. (19)

Quando somado o avultado custo dos cuidados a uma pessoa com demência e a elevada prevalência desta condição, o impacto económico desta doença torna-se muito superior ao de doenças como o cancro, doença cardíaca e AVC. No entanto, os recursos alocados para a sua investigação, não seguem, de acordo com um estudo do Reino Unido, igual distribuição, sendo o valor gasto por ano dozes vezes inferior ao despendido para a investigação na área do cancro. (20)

O fator de risco com maior impacto no desenvolvimento de DA é a idade, havendo controvérsia se a DA é, ou não, uma consequência inevitável do envelhecimento normal. (3, 4) A incidência desta patologia duplica a cada 5 anos após os 65 anos de idade, com diagnóstico de 1275 novos casos por ano por cada 100 000 pessoas com mais de 65 anos de

idade. (4) Após os 85 anos, há uma relação superior a 1 caso de DA em cada 3 pessoas. (4, 5) Na Europa a prevalência desta patologia em pessoas com mais de 65 anos é de 4,3%. (21) (Tabela 2)

Tabela 2 - Estimativa da prevalência da demência nas regiões do mundo GBD (Global Burden of Disease), por grupo etário, em 2010. Adaptado de Prince M. *et al*, 2013. (1)

Região GBD	Gênero	Grupo etário							Prevalência padronizada ^a indivíduos ≥60 anos
		60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	+90	
Ásia									
Australásia	Todos	1,8	2,8	4,5	7,5	12,5	20,3	38,3	6,91*
	M	1,4	2,3	3,8	6,4	10,9	18	34,9	
Ásia-Pacífico	F	0,9	1,7	3,1	6,0	11,7	21,7	49,2	
	Todos	1,0	1,7	2,9	5,5	10,3	18,5	40,1	5,57
	M	0,8	1,3	2,2	4,0	7,3	16,7	26,4	
Ásia, Oriental	F	0,9	1,6	2,9	5,3	10,0	17,9	38,7	
	Todos	0,7	1,2	3,1	4,0	7,4	13,3	28,7	4,19
	M	1,0	1,7	2,9	5,3	9,4	16,4	33,7	
Ásia, Sul	F	1,5	2,3	3,8	6,5	11	18,1	35,1	
	Todos	1,3	2,1	3,5	6,1	10,6	17,8	35,4	5,78
	M	1,7	2,6	4,0	6,2	9,8	15	26,4	
Ásia, Sudeste	F	1,8	3,0	5,1	9,0	15,9	27,2	54,9	
	Todos	1,6	2,6	4,2	6,9	11,6	18,7	35,4	6,38*
Europa									
	M	1,4	2,3	3,7	6,3	10,6	17,4	33,4	
Europa, Ocidental	F	1,9	3,0	5,0	8,6	14,8	24,7	48,3	
	Todos	1,6	2,6	4,3	7,4	12,9	21,7	43,1	6,62
Américas									
	M	1,3	2,1	3,7	6,8	12,3	21,6	45,2	
América do Norte (EUA)	F	1,0	1,8	3,3	6,4	12,5	23,2	52,7	
	Todos	1,1	1,9	3,4	6,3	11,9	21,7	47,5	6,46
	M	1,0	1,9	3,7	7,0	13,0	24,3	55,0	
América Latina	F	1,0	2,0	4,2	8,4	16,4	32,5	79,5	
	Todos	1,3	2,4	4,5	8,4	15,4	28,6	63,9	8,48

^a Padronização direta por idade, ou por idade e gênero, utilizando a população da Europa Ocidental como população padrão. Estimativas padronizadas por idade e gênero estão assinaladas com *. Restantes estimativas padronizadas apenas para a idade.

Outros fatores de risco para DA incluem história familiar de demência, suscetibilidade genética, sexo feminino, traumatismo craniano, tabagismo, doença vascular e diabetes (2, 3, 5). Apresentar hipertensão, hipercolesterolemia e obesidade durante a meia-idade também parece aumentar o risco de desenvolver DA. (2)

Como possíveis fatores de proteção salientam-se a realização de uma dieta mediterrânea, a ingestão moderada de vinho tinto e café, a prática regular de exercício físico, a participação

em atividades sociais e intelectuais, a ingestão crônica de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e ter uma maior reserva cognitiva (conceito que combina os benefícios da educação, ocupações e atividades mentais). (2, 5)

3.2. Fisiopatologia da DA

Indivíduos com DA avançada apresentam atrofia cerebral, com alargamento dos sulcos e giros estreitos. O cérebro é de menores dimensões (8 a 15% inferior), comparativamente ao de pessoas com a mesma idade, sem patologia. (2) A degeneração inicia-se, normalmente, na região do córtex temporal medial (na zona entorinal, estendendo-se para o hipocampo) e, em seguida, atinge o córtex temporal lateral e posterior e córtex parietal. Eventualmente acaba por ocorrer degeneração numa zona ainda mais alargada. (3)

Verifica-se uma perda considerável de sinapses em relação aos neurónios, com uma diminuição importante dos níveis corticais de várias proteínas e neurotransmissores. Especialmente afetados estão a acetilcolina, a colina acetiltransferase e recetores colinérgicos. (3)

Paralelamente à perda de neurónios, ocorrem diversas alterações microscópicas. Os achados mais característicos da DA são a presença de placas senis, em especial as placas neuríticas com depósitos de amiloide B (A β), e os agregados neurofibrilares (NFT). (2, 3, 5) Outras lesões como as neurites distróficas e os corpos de Hirano são, também, frequentes nesta patologia. (5) Ao mesmo tempo, ocorre deterioração da função mitocondrial e do metabolismo energético, *stress* oxidativo crónico, ativação de genes pró-apoptóticos, inflamação e angiopatia amiloide. (3, 16)

A incapacidade geral de ligar de forma inequívoca todos estes fenómenos resultou no aparecimento de várias teorias que se focam no papel de um elemento particular na patogénese de todas as outras anormalidades. (16) Desta forma, segundo a hipótese colinérgica, a DA é causada por uma produção inadequada de acetilcolina. (22) Por outro lado, a hipótese da cascata de amiloide, atualmente a mais aceite, coloca o A β como causa primária da DA. (2, 12) Recentemente foi proposto que a DA seja uma doença neuro-endócrina associada a insulinoresistência a nível cerebral. (16, 23)

3.2.1. Placas neuríticas

As placas neuríticas são constituídas por um núcleo central de A β , proteoglicanos, ApoE, α -antiquimotripsina, entre outras proteínas. (3)

Os péptidos de A β possuem entre 36 a 43 aminoácidos e são produtos naturais do metabolismo cerebral. Acredita-se que os níveis fisiológicos deste péptido a nível da sinapse previnam hiperatividade excitatória (4), no entanto a sua função ainda permanece envolvida em controvérsia. (24) Estes peptídeos resultam de uma proteína transmembrana, a proteína precursora do amiloide (APP), que possui propriedades neurotróficas e neuroprotectivas. A APP é clivada de forma sequencial pelas enzimas β -secretase e γ -secretase (Figura 1), dando origem a um de dois péptidos: o A β_{40} e o A β_{42} . Ambos são tóxicos, contudo, o A β_{42} tem uma maior propensão para agregar e formar placas que o A β_{40} . (2-4)

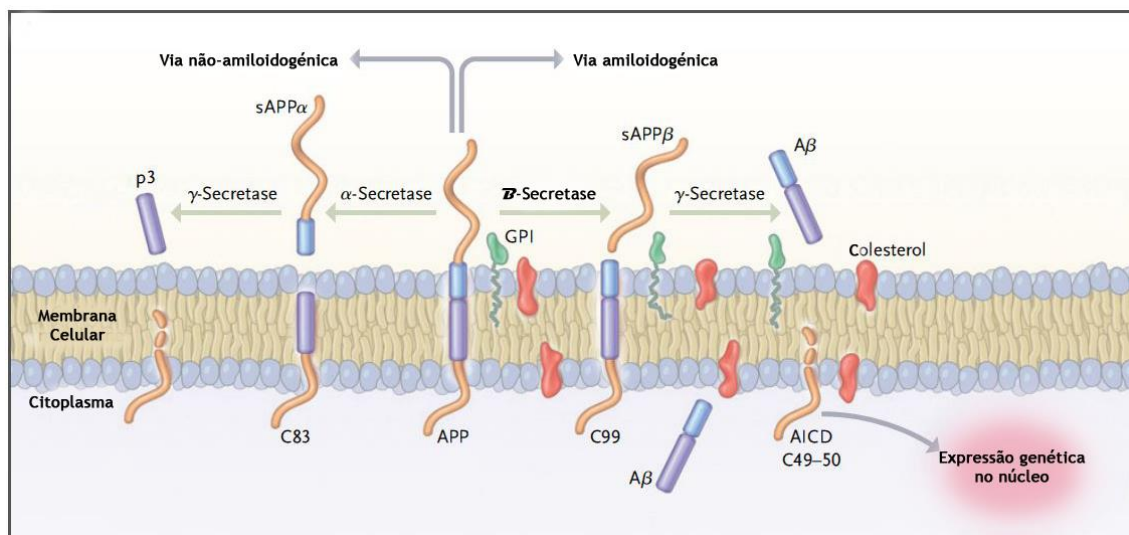


Figura 1 - Processamento da Proteína Precursora do amiloide. Adaptado de Querfurth H. *et al*, 2010. (4) Quando clivada pela α -secretase (via não amiloidogénica), a proteína precursora do amiloide (APP) liberta um ectodomínio, sAPP α , e origina um fragmento, C83, que, através da ação da γ -secretase, gera p3 e o domínio intracelular do amiloide (AICD). A via amiloidogénica inicia-se pela clivagem da APP pela β -secretase, libertando sAPP β e C99, que, através da ação da γ -secretase, forma o amiloide B (A β) e AICD.

Os péptidos de A β_{42} agregam-se em oligómeros, que se transformam em compostos intermédios de amiloide, fibrilas e, posteriormente, em placas amiloides. (4) Os oligómeros solúveis e os compostos intermédios de amiloide são as formas mais neurotóxicas. A gravidade dos défices cognitivos na DA correlaciona-se com os níveis de oligómeros a nível cerebral. (25)

Os níveis de A β são regulados pelas proteases neprilissina e enzima de degradação da insulina (IDE). Níveis reduzidos ou ausência de uma destas enzimas causam acumulação de A β a nível cerebral. Paralelamente a expressão aumentada destas duas enzimas previne a formação de placas. (4)

Segundo a “hipótese da cascata de amiloide”, uma desregulação entre a produção, a *clearance* e a agregação destes péptidos provoca a acumulação de AB. Estes compostos, por sua vez, provocam disfunção e morte neuronal, constituindo o fator desencadeante da DA. (2, 4)

3.2.2. Agregados neurofibrilares

A proteína tau, na forma hiperfosforilada, é o maior constituinte dos NFT. Esta proteína tem como função estabilizar os microtúbulos, favorecendo o transporte axonal de organelas, glicoproteínas, neurotransmissores, entre outros, através do neurónio. Quando hiperfosforilada, esta proteína não se liga adequadamente a estas estruturas, o que dificulta a realização da sua função. (2-4)

Posteriormente a tau associa-se aos pares, formando estruturas helicoidais que depois se agrupam em conjuntos maiores formando os agregados neurofibrilares (Figura 2). Tal como acontece com os oligómeros de AB, as formas intermédias das moléculas de tau (a tau hiperfosforilada livre no citoplasma) são neurotóxicas. (4)

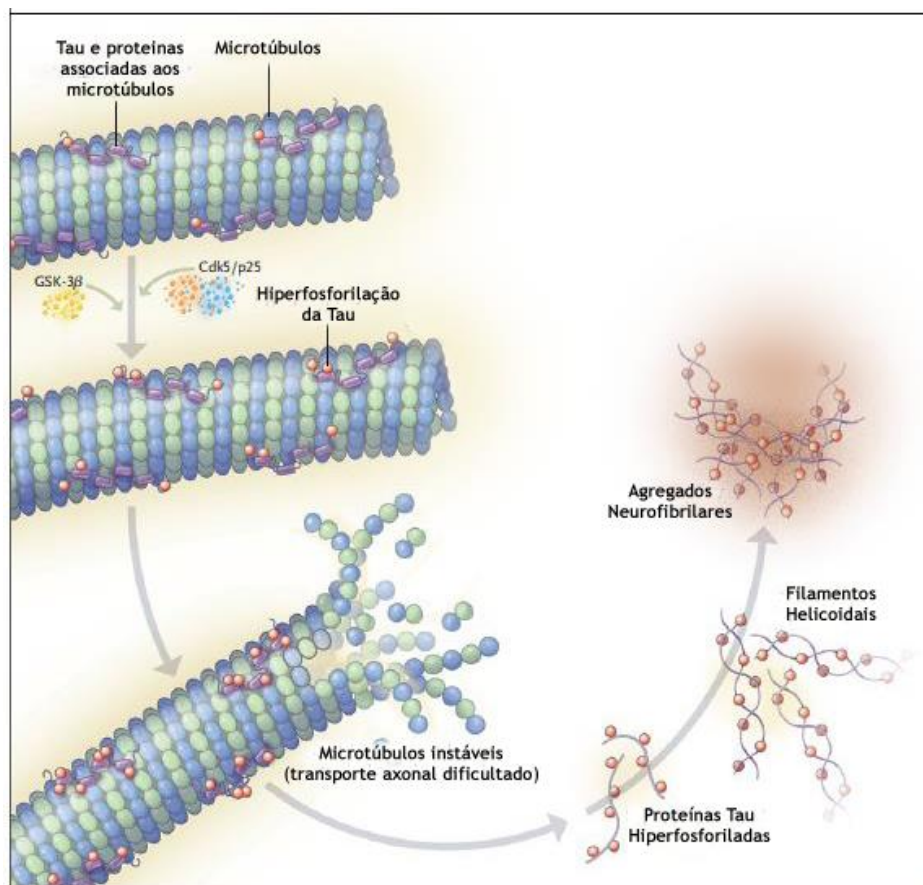


Figura 2 - Formação dos Agregados Neurofibrilares (NFT). Adaptado de Querfurth H. *et al*, 2010. (4)

Segundo a “hipótese da cascata de amiloide”, as alterações da tau e a consequente formação de agregados neurofibrilares são provocados por concentrações tóxicas de AB. (2, 26)

3.3. Considerações genéticas

Como causas genéticas estabelecidas de DA estão as mutações dominantes nos genes APP, PS-1, PS-2 e SorL1, localizados nos cromossomas 21, 14, 1 e 10, respetivamente. Estas formas são responsáveis pelas formas familiares da DA, uma condição rara que justifica apenas 5% dos casos de DA. (2, 3, 5) Possuir o alelo ApoE ϵ 4 e polimorfismos no GSK3B, DYRK1A, tau, TOMM40, CLU, PICALM, CR1 conferem uma maior suscetibilidade de vir a sofrer de DA. (2, 3) Enquanto o alelo ApoE ϵ 4 confere uma suscetibilidade mais de 7 vezes superior em relação ao alelo ϵ 3, a maioria dos outros genes apresenta um risco relativo que varia entre 1,2 a 1,5 (Tabela 3). (2)

Tabela 3 - Descrição dos genes implicados na doença de Alzheimer. Adaptado de Ballard *et al*, 2001. (2)

Proteína codificada pelos genes mutados (cromossoma)	Função na patogénese da doença de Alzheimer	Efeito no risco de sofrer de doença de Alzheimer
APP (21)	APP é uma proteína membrana. A sua clivagem pelas secretases pode seguir uma via não amiloidogénica ou resultar na formação de AB. Mutações neste gene conduzem ao processamento preferencial da APP pela via amiloidogénica.	
PS-1 (14) PS-2 (1)	PS-1 e PS-2 são componentes da γ -secretase. Mutações nestes genes resultam numa concentração superior de AB ₄₂ relativamente ao AB ₄₀ .	Formas familiares de DA
SorL1 (10)	SorL1 interage com a ApoE, afeta o trânsito da APP e atua como substrato da γ -secretase. A sobre-expressão desta proteína conduz à diminuição dos níveis de AB. A concentração de SorL1 encontra-se reduzida nos pacientes com DA.	
ApoE (19)	ApoE está envolvida na clearance do AB, ligando-se a este composto com diferentes afinidades consoante a sua iso-forma. Os alelos ApoE ϵ 4 estão associados ao aumento da deposição de AB e disfunção colinérgica.	3 a 10 vezes superior (na presença do alelo ApoE ϵ 4)
GSK3B	GSK3B participa na fosforilação da tau, conduzindo à formação de NFT. Os produtos da clivagem da APP promovem a ativação da GSK3B.	1,7 vezes superior
DYRK1A (21)	DYRK1A inicia a fosforilação da tau e atua sobre a APP aumentando a afinidade desta proteína pela β -secretase. A sua atividade aumenta na presença de AB.	O alelo T é menos frequente nas pessoas com DA

Tau	O haplotipo da tau está associado com a DA. Não são conhecidas mutações nesta proteína responsáveis pelo desenvolvimento de DA.	O haplotipo H1C é mais frequente na DA
TOMM40 (19)	TOMM40 é uma translocase da membrana mitocondrial externa, morfológicamente relacionada com a ApoE. Esta proteína interage com a APP.	Afeta a idade de aparecimento da sintomatologia na DA.
Clusterina	É uma chaperona possivelmente envolvida na regulação da toxicidade do A β e na sua conversão em formas insolúveis.	Associada à gravidade e progressão da DA
PICALM	Participa da endocitose. Alterações na sua estrutura podem provocar disfunção sináptica.	-
CR1	Envolvida na <i>clearance</i> do A β através da ação do complemento.	-

O terceiro alelo do gene APP, presente nos indivíduos com trissomia 21, justifica o excesso de amiloide cerebral que resulta no aparecimento de uma demência progressiva nestes indivíduos a partir dos 40 anos de idade. Estão documentadas algumas famílias com DA de início precoce relacionadas com mutações no gene APP. (3)

Os genes PS-1 e PS-2 codificam proteínas presentes na γ -secretase, afetando, deste modo, as concentrações de A β ₄₂. Mutações da PS-1 são a causa mais comum de DA familiar, justificando 40-70% dos casos. Conduzem a uma doença com um início precoce (45 anos) e rapidamente progressiva (6-7 anos). A DA causada por mutações na PS-2 inicia-se por volta dos 50 anos e tem, em média, 11 anos de duração. (2, 3)

A SorL1 codifica um substrato da γ -secretase, pelo que a sua presença diminui a produção de A β . Mutações neste gene estão relacionadas com formas de DA com início tardio. (2)

Um dos maiores fatores de risco para desenvolver DA é ser portador de um alelo ϵ 4 da ApoE, quer em homozigotia como em heterozigotia, estando o estado homozigoto relacionado com o início mais precoce da doença. No entanto, possuir este alelo não é necessário nem suficiente para causar DA. O ApoE participa no transporte de colesterol e pensa-se que afete o *clearance* do A β . (3, 5)

Apesar de estarem descritas várias mutações na tau (taupatias, como a degeneração corticobasal, e a demência fronto-temporal), nenhuma delas provoca doença de Alzheimer. (2, 4)

A GSK3 β e a DYRK1A estão envolvidas na fosforilação da proteína tau; TOMM40 interage com a APP; CLU codifica a clusterina, uma chaperona envolvida na formação do A β ; PICALM participa na endocitose e CR1 pode estar envolvido na *clearance* do amiloide. (2, 3, 5)

3.4. Critérios de diagnóstico da DA

Como ainda não existe nenhum marcador bioquímico periférico fiável para a DA, o diagnóstico definitivo desta doença só pode ser feito *postmortem* com base no exame histológico do cérebro. (5) Surge, assim, a designação de demência de Alzheimer, referindo-se ao síndrome clínico que ocorre como consequência do processo patofisiológico da DA. (27) No entanto, para maior facilidade de apresentação e compreensão, é utilizada, ao longo do trabalho, a mesma sigla, DA, como referência tanto à demência como à doença subjacente.

Em 2011, foram propostos pela NIA (National Institute on Aging) e pela Alzheimer's Association novos critérios de diagnóstico para a DA (27) que substituíram os usados até então, os critérios NINCDS-ADRDA (28), em vigor desde 1984. Neste novo documento foram definidos critérios diagnósticos gerais para demências de qualquer causa (Tabela 4) e critérios específicos para a DA (Tabela 5). Nesta última, foi proposta a classificação dos pacientes em 3 categorias: provável DA, possível DA e provável ou possível DA com evidências do processo patofisiológico subjacente.

Tabela 4 - Critérios de diagnóstico para a demência. Adaptado de McKann *et al*, 2011. (27)

Critérios de Diagnóstico da Demência
A. Presença de sintomas cognitivos ou comportamentais (sintomas neuropsiquiátricos) que: <ol style="list-style-type: none">1. Interferem com a capacidade funcional do paciente (no trabalho ou em atividades rotineiras);2. Representam um declínio em relação ao estado funcional e performance anteriores;3. Não são explicados por <i>delirium</i> ou doença psiquiátrica major.
B. São detetados défices cognitivos através de: <ol style="list-style-type: none">1. História clínica: recolhida a partir do paciente e do cuidador;2. Avaliação cognitiva objetiva:<ol style="list-style-type: none">a) testes de rastreio do estado mental;b) exames neuropsicológicos: quando a anamnese e o teste de rastreio não fornecem um diagnóstico seguro.
C. Os défices cognitivos ou comportamentais envolvem um mínimo de duas das seguintes áreas: <ol style="list-style-type: none">1. Capacidade de adquirir e recordar nova informação - os sintomas incluem: questões ou conversas repetitivas, guardar bens pessoais em locais errados, esquecer datas e compromissos, perder-se num percurso familiar.2. Raciocínio e realização de tarefas complexas (mau discernimento) - os sintomas incluem: não compreensão dos riscos, incapacidade para gerir dinheiro, capacidade

limitada de toma de decisões, incapacidade de planejar atividades complexas ou sequenciais.

3. Competências visuo-espaciais - os sintomas incluem: incapacidade de reconhecer faces ou objetos comuns, não reconhecer objetos apesar de boa acuidade visual, incapacidade de operar utensílios simples ou de orientar a roupa no corpo.
 4. Linguagem (fala, leitura e escrita) - os sintomas incluem: dificuldade em dizer palavras comuns, hesitações, erros gramaticais, ortográficos e no discurso.
 5. Mudanças de personalidade, atitude e comportamento - os sintomas incluem: flutuações de humor não características como agitação, falta de motivação, iniciativa, apatia, perda de movimentos, afastamento social, diminuição do interesse por atividades, perda da empatia, comportamentos obsessivos, compulsivos ou socialmente inaceitáveis.
-

Tabela 5 - Critérios de diagnóstico para a doença de Alzheimer. Adaptado de McKann *et al*, 2011. (27)

Critérios de diagnóstico da DA

Provável DA:

- A. O paciente reúne os critérios de demência (Tabela 4);
 - B. A demência teve um início insidioso: os sintomas apareceram gradualmente durante meses a anos e não subitamente em horas ou dias;
 - C. Há uma história clara de piora cognitiva (por relato ou observação);
 - D. Os défices cognitivos iniciais mais proeminentes encaixam-se numa das seguintes categorias:
 1. Apresentação amnésica:
 - a) Mais comum. O doente tem dificuldades na aprendizagem e em recordar informação recente. Há também evidências de disfunção em pelo menos uma outra área cognitiva.
 2. Apresentação não amnésica:
 - a) Linguagem: Graves dificuldades em encontrar palavras.
 - b) Visuo-espacial: Dificuldades na percepção espacial e reconhecimento de faces, agnosia para objetos, simultanagnosia e alexia.
 - c) Executiva: Dificuldades de raciocínio, discernimento e resolução de problemas.
-

d) Para realizar o diagnóstico de dA, o doente tem também de apresentar défices noutras áreas cognitivas.

- E. O diagnóstico de provável DA não deve ser aplicado quando há evidências de:
1. Doença cerebrovascular considerável concomitante: história de AVC relacionada temporalmente com o início ou piora dos défices cognitivos; presença de múltiplos e extensos enfartes ou hiperdensidades graves na substância branca;
 2. Características marcadas de Demência por Corpos de Lewy; Demência Fronto-temporal; ou afasia primária progressiva nas variantes semântica ou não fluente / agramatical;
 3. Presença de alguma co-morbilidade neurológica ou não neurológica ativa; ou uso de medicação com efeitos cognitivos substanciais.
- F. Aumenta o nível de certeza no diagnóstico de provável DA quando:
1. O deterioro cognitivo está documentado: há evidências de declínio cognitivo progressivo em avaliações subsequentes com base em informação dos cuidadores e testes cognitivos (testes de rastreio do estado mental ou avaliação neuropsicológica);
 2. O paciente é portador de uma mutação genética que resulta em DA: APP, PS-1 ou PS-2. Ser portador do alelo ApoEε4 não é suficientemente específico para ser incluído nesta categoria.

Possível DA:

- A. Progressão atípica:
O paciente reúne os critérios para provável DA mas:
1. Os défices tiveram um início súbito;
 2. Os dados da história clínica são insuficientes ou não há registos objetiváveis de deterioro cognitivo progressivo.
- B. Apresentações de etiologia mista:
O paciente reúne os critérios para provável DA mas tem evidências de:
1. Doença cerebrovascular concomitante: história de AVC relacionada temporalmente com o início ou piora dos défices cognitivos; ou presença de múltiplos e extensos enfartes ou hiperdensidades graves na substância branca;
 2. Características de demência por Corpos de Lewy;
 3. Presença de uma co-morbilidade neurológica ou não neurológica ativa; ou uso de medicação com efeitos cognitivos substanciais.

DA com evidências do processo patofisiológico subjacente:

- A. Provável DA com evidência do processo patofisiológico subjacente:
O paciente reúne os critérios para provável DA e apresenta resultados laboratoriais que apoiam esta hipótese. (O uso de biomarcadores ainda não é recomendado na prática clínica).
- B. Possível DA com evidência do processo patofisiológico subjacente:

O paciente reúne os critérios de demência mas não os de DA. No entanto apresenta biomarcadores positivos para esta etiologia, ou existe confirmação histológica de DA.

3.5. Abordagem do paciente com DA

Perante um doente com suspeita de DA, é necessário obter uma história clínica detalhada a partir do próprio e outras fontes (familiares ou cuidadores). É importante ter atenção à forma de apresentação dos sintomas, duração e progressão dos mesmos (2), assim como à presença ou ausência de sintomas comportamentais e psicológicos. A história médica anterior, história familiar e nível de escolaridade do paciente devem ser inquiridos. (29) Um exame objetivo completo, com atenção à avaliação neurológica, ajuda no diagnóstico diferencial desta doença. (3)

As capacidades funcionais básicas (cuidados de higiene, vestir-se ou comer) e instrumentais (fazer compras, cuidar das finanças) devem ser avaliadas por rotina, de forma a determinar o impacto da doença no dia a dia do paciente e a planear uma melhor abordagem terapêutica. (3, 29)

Em todos os pacientes deve ser feita uma avaliação cognitiva geral. Para este efeito, existem diversos questionários de rastreio que podem ser aplicados sendo o mais usado o Mini-Mental State Examination (MMSE). Testes neuropsicológicos mais específicos, com avaliação mais detalhada da memória, função executiva, linguagem, praxis e capacidades visuo-espaciais, podem ser aplicados, principalmente em caso de dúvida diagnóstica ou de pacientes relativamente jovens. Os primeiros défices na DA envolvem a memória episódica, a nomeação por categorias e a capacidade visuo-construtiva. De lembrar que, nos estágios iniciais da doença, o MMSE pode ser normal. (3, 29)

Todas as co-morbilidades devem ser identificadas e tratadas adequadamente, tanto na altura do diagnóstico como durante o curso da doença. A incorreta gestão das co-morbilidades assim como a poli-medicação podem ser responsáveis por alterações comportamentais e sintomas psiquiátricos, assim como por uma maior deterioração cognitiva. (2, 29)

Tabela 6 - Diagnóstico Diferencial de Demência. Adaptado de Seeley W. *et al*, 2012. (3)

Causas Mais Comuns	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Doença de Alzheimer ▪ Demência Vascular <ul style="list-style-type: none"> ▫ Por múltiplos infartes ▫ Doença difusa da substância branca: doença de Binswanger 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alcoolismo * ▪ Doença de Parkinson ▪ Intoxicação por drogas/medicamentos*
Causas menos comuns	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficiências vitamínicas <ul style="list-style-type: none"> ▫ Tiamina (B1): encefalopatia de Wernicke* ▫ B12: anemia perniciosa * ▫ Acido Nicotínico: pelagra * ▪ Endocrinopatia e insuficiência de outros órgãos <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hipotireoidismo * ▫ Insuficiência suprarrenal e síndrome de Cushing * ▫ Hipo e hiper paratireoidismo * ▫ Insuficiência renal * ▫ Insuficiência hepática * ▫ Insuficiência pulmonar * ▪ Infecções Crônicas <ul style="list-style-type: none"> ▫ VIH ▫ Neurosífilis * ▫ Papovavírus: leucoencefalopatia multifocal progressiva ▫ Prions: doença de Crutzfeldt-Jakob ▫ Tuberculose* ▫ Fungos e protozoários * ▫ Doença de Whipple * ▪ Neoplasias <ul style="list-style-type: none"> ▫ Tumor cerebral primário * ▫ Tumor cerebral metastático * ▫ Encefalite límbica paraneoplásica ▪ Distúrbios tóxicos <ul style="list-style-type: none"> ▫ Intoxicação por drogas, medicamentos ou narcóticos * ▫ Intoxicação por metais pesados * ▫ Demência da diálise (alumínio) ▫ Toxinas orgânicas ▪ Transtornos psiquiátricos <ul style="list-style-type: none"> ▫ Depressão: pseudo-demência * ▫ Esquizofrenia * ▫ Reação de conversão * 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Doenças degenerativas <ul style="list-style-type: none"> ▫ Doença de Huntington ▫ Doença de Pick ▫ Demência com corpúsculos de Lewy ▫ Paralisia supranuclear progressiva: síndrome de Steel-Richardson ▫ Segeneração de múltiplos sistemas: síndrome de Shy-Drager ▫ Ataxias hereditárias (algumas formas) ▫ Doença do neurónio motor: esclerose lateral amiotrófica (ELA) (algumas formas) ▫ Demência fronto-temporal ▫ Degeneração corticobasal ▫ Esclerose múltipla ▫ Síndrome de Down no adulto com DA ▫ Complexo ELA-parkinsonismo-demência de Guam ▪ Outras <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sarcoïdose * ▫ Vasculite * ▫ CADASIL ▫ Porfíria intermitente aguda * ▫ Crises epiléticas não-motoras recorrentes * ▪ Distúrbios adicionais em crianças e adolescentes <ul style="list-style-type: none"> ▫ Doença de Hallervorden-Spatz ▫ Panencefalite esclerosante subaguda ▫ Doenças metabólicas (ex: doenças de Wilson e Leigh, leucodistrofias, doenças do depósito lipídico, mutações mitocondriais)

* Demência potencialmente reversível.

Embora as causas reversíveis de demência (Tabela 6) não sejam frequentes, é boa prática realizar alguns exames complementares de diagnóstico para as excluir. Assim, em todos os pacientes com queixas demenciais deve realizar-se um hemograma completo, avaliação da

função hepática, renal e tiroideia, avaliar os níveis sanguíneos de ácido fólico, vitamina B12, cálcio e glicose. Testes serológicos para sífilis, borréia e VIH podem ser necessários nos casos de apresentações atípicas ou clínica sugestiva destas doenças. (29)

Deve ser realizada pelo menos uma TC ou RM crânio-encefálica. Este exame permite investigar outros diagnósticos (neoplasias primárias ou secundárias, demência vascular, doença difusa da substância branca, hidrocefalia, entre outras), assim como ajuda a fazer o diagnóstico diferencial com outras doenças degenerativas com diferentes padrões imagiológicos (demência fronto-temporal, doença de Creutzfeldt-Jacob, etc.). Inicialmente, a TC ou RM nos doentes com DA é normal. À medida que a DA progride, surgem sinais de atrofia no hipocampo e outras regiões corticais predominantemente posteriores. O seguimento dos doentes com RM sequenciais permite documentar a progressão da doença. (3, 29)

Exames de neuroimagem funcional (PET e SPECT) na DA revelam hipoperfusão ou hipometabolismo no córtex temporal e parietal posterior. (3) Estes exames são úteis quando há dúvidas diagnósticas, sendo o SPECT dopaminérgico usado para diferenciar a DA da demência fronto-temporal. (29) Embora ainda não disponível para a prática clínica, existem novos ligandos para PET [¹¹C-labelled Pittsburgh compound B (PIB) e ¹⁸F-labelled Aβ ligand] que permitem visualizar o amiloide β in vivo. (2)

A análise do líquido céfalo-raquidiano deve ser feita em caso de suspeita de infeção ou inflamação do SNC e para diferenciação de doença de Creutzfeldt-Jacob de DA. Na DA encontra-se frequentemente diminuição dos níveis de Aβ₄₂ e aumento de tau total e da tau-fosforilada. No entanto estes marcadores ainda não são patognomónicos de DA. (2, 29)

A realização de um EEG é recomendada em caso de apresentação atípica da DA para fazer o diagnóstico diferencial com doença de Creutzfeldt-Jacob ou amnésia epiléptica transitória. Na DA pode ser normal ou mostrar desaceleração não-específica. (29)

Pode ser pedido o estudo genético para pesquisa de mutações (APP, PS-1 e PS-2) em pacientes com fenótipo adequado ou história familiar de demência autossómica dominante. Não é recomendada a genotipagem por rotina da ApoE. (29)

3.6. Tratamento da DA

Após realizado o diagnóstico de DA, este deve ser revelado ao doente e seus cuidadores. Ao mesmo tempo, deve ser dada informação sobre a doença, a sua evolução e os objetivos do

tratamento. Questões médico-legais (carta de condução) e a necessidade de outros serviços (apoio social, terapia ocupacional) devem ser ponderadas. (29)

O *stress* e a depressão são comuns entre os cuidadores e a diminuição destes sintomas conduz a atrasos na institucionalização do paciente. Apoios de instituições, como centros de dia, podem tornar-se recursos valiosos. (3, 29)

Para o tratamento da doença de Alzheimer existem os inibidores da colinesterase e a memantina. (3)

Os inibidores da colinesterase (donepezilo, rivastigmina, galantamina) são recomendados para uso na DA leve a moderada. Melhoram a função cognitiva dos pacientes (1,5 a 2 pontos no MMSE, com estabilização posterior), interferindo positivamente na função e comportamento dos mesmos (melhorias nos quadros de psicose e apatia). São geralmente bem tolerados, sendo os efeitos secundários gastrointestinais os mais comuns (diarreia, náuseas e vômitos). Para diminuir estes sintomas, a dose deve ser aumentada faseadamente, durante 4 a 6 semanas. Os três medicamentos são igualmente eficazes e pacientes que não tolerem ou que não mostrem resultados com um deles, podem beneficiar de outro. (29) Existe uma formulação transdérmica de rivastigmina que parece reduzir os efeitos secundários sem alterações da eficácia. (2, 3, 29)

A memantina, um antagonista não seletivo do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA), é usada em pacientes com DA moderada a grave. Este medicamento melhora a função cognitiva e é benéfico na prevenção e tratamento de delírios, agitação e violência. (2, 3, 29)

São necessários mais estudos para avaliar os benefícios da terapia combinada de memantina e inibidores da colinesterase. (29)

Não há evidências suficientes para recomendar o uso de outros agentes como AINEs, nolotrópicos (piracetam, nicergolina), estrogénios, pentoxifilina, estatinas, extrato de Ginkgo biloba ou cerebrolisina como forma de tratamento ou prevenção da DA. A estimulação cognitiva, reabilitação e terapia ocupacional podem ser benéficas em determinados pacientes. (29)

Devem procurar-se os fatores desencadeantes/de agravamento dos sintomas psiquiátricos e comportamentais e, sempre que possível, tratá-los de forma não-farmacológica (educação, exercício, aromaterapia, estimulação sensorial, música personalizada, entre outros). No entanto, o recurso a antipsicóticos é muitas vezes necessário. Estes medicamentos possuem efeitos secundários importantes (parkinsonismo, deterioração cognitiva, aumento do risco de AVC e aumento de mortalidade), pelo que devem ser usados com cuidado, em baixas doses e pelo período de tempo mais curto possível. Quando os sintomas estabilizarem, os

antipsicóticos podem ser retirados, na maioria dos casos, sem o reaparecimento da sintomatologia. Os antipsicóticos atípicos (risperidona, quetiapina, olanzapina) apresentam menos efeitos secundários, sendo por este motivo, mais aconselhados para estes doentes. (2, 3, 29)

Nos casos de depressão no doente com DA, os inibidores seletivos da recaptção da serotonina são preferíveis aos antidepressivos tricíclicos. As convulsões generalizadas são tratadas com um anti-convulsivante apropriado (fenitoína, carbamazepina). (3, 29)

Vários medicamentos promissores, com o A β como alvo, falharam durante os ensaios clínicos. A vacinação contra A β 42 provou ser eficaz a eliminar o amiloide cerebral, mas a ocorrência de efeitos secundários potencialmente fatais (encefalite) levou à descontinuação destes trabalhos. (30) A imunização passiva com anticorpos para A β está agora em estudo, mas a ausência de concordância entre o *clearance* de Amiloide e a clínica gerou controvérsia sobre o papel patogénico do A β na DA. Outras terapias em estudo visam a inibição da β -secretase e a modulação da γ -secretase (tarenflurbil, semagacestat), de forma a reduzir o A β 42. Outros possíveis tratamentos têm como alvo a agregação do A β ou a destruição de agregados A β pré-formados (tramiprosate). (2, 3)

Paralelamente, estão a ser realizadas pesquisas sobre terapias com alvo na fosforilação da tau (inibidores da GSK3 β , lítio, valproato de sódio) e na agregação desta proteína (methylthioninium chloride). (2)

Descobriu-se, também, que os iões de cobre e zinco que estão envolvidos na precipitação do A β , encontram-se aumentados nas placas neuríticas e modulam a resposta do recetor de NMDA, sendo, por este motivo, potenciais alvos para investigação (clioquinol, PBT2). A relação entre a diabetes e a DA está, também, a ser estudada (*vide infra*). (2, 3)

Os doentes com DA necessitam de consultas de seguimento regulares, de forma a monitorizar a resposta à medicação, efeitos adversos e avaliar a progressão da demência e outras comorbilidades. A duração média da DA é de 8-10 anos, podendo variar entre 1 a 25 anos. Por razões ainda desconhecidas, alguns pacientes apresentam um declínio uniforme da função, enquanto que noutros existem plateaus prolongados sem deterioração significativa. (3)

Por falta de evidências científicas, ainda não podem ser feitas recomendações para a prevenção da DA. No entanto a abordagem mais promissora parece ser uma intervenção geral de forma a promover uma vida saudável, com grande ênfase no exercício físico. (2, 29)

4. Diabetes Mellitus

4.1. Breves noções de epidemiologia e fisiopatologia

À semelhança da DA, a DM é também uma doença muito prevalente e com grande impacto económico. Estima-se que, globalmente, a prevalência desta doença aumente de 2,8% em 2000 para 4,4% em 2030, sendo o número total de pessoas com esta patologia de 171 milhões e 366 milhões respetivamente. (31) Em 2012, nos EUA, foram gastos 245 biliões de dólares com esta patologia, sendo que 72% correspondem a custos médicos diretos. Estima-se que, por ano, seja despendida uma média de 13 700 dólares por cada doente. (32)

Há duas formas principais de DM, sendo que 90 a 95% correspondem a casos de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Alguns dos fatores de risco da DM2 são sobreponíveis aos da DA. Entre eles contam-se a suscetibilidade genética, a idade, uma dieta desequilibrada, baixos níveis de exercício físico e co-morbilidades como obesidade, dislipidémia e doença vascular. (33)

A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) resulta da destruição autoimune das células B pancreáticas que conduz à não-produção de insulina. A DM2 relaciona-se com insensibilidade dos tecidos a esta hormona (resistência à insulina) e com a secreção inadequada de insulina pelo pâncreas. O distúrbio metabólico resultante leva à hiperglicemia crónica, que é a causa imediata de muitos sintomas desta patologia. (34)

Outra característica da DM2 é a formação de amilina (IAPP, human islet amyloid polypeptide), uma proteína de 37 aminoácidos produzida pelas células B pancreáticas e secretada juntamente com a insulina. Esta proteína participa na regulação da ingestão alimentar, através da diminuição do esvaziamento gástrico e da transmissão de sinais ao SNC de forma a diminuir a quantidade de alimentos ingerida, reduzindo, desta forma, os valores de glicémia. Está também envolvida na regulação da homeostase do cálcio, vasodilatação e filtração renal. Na DM2, a resistência periférica à insulina e conseqüente aumento de secreção deste composto conduz, também, a uma sobre-produção de amilina. À semelhança do A β e da tau, esta proteína sofre uma mudança conformacional, formando agregados fibrilares, e deposita-se nas células que lhe deram origem, conduzindo à sua disfunção. (12)

Em cerca de 60 a 70% dos diabéticos existe atingimento do sistema nervoso. As manifestações periféricas incluem a diminuição da sensibilidade táctil ou dolorosa nas mãos e pés, atraso no esvaziamento gástrico, síndrome do túnel cárpico, disfunção erétil, entre outras. A nível central verifica-se o aumento do risco de AVC e défices cognitivos. (34, 35)

Observou-se que pacientes com DM1 apresentavam compromisso nas capacidades cognitivas, com diminuição de aprendizagem, memória, resolução de problemas e flexibilidade mental.

(36, 37) Ao mesmo tempo, estudos *postmortem* revelaram uma degeneração acentuada do córtex cerebral e perda neuronal nestes pacientes, comparativamente a pacientes não diabéticos da mesma idade. (38) A DM2 está também associada a uma maior taxa de défices cognitivos (diminuição das funções executivas, memória e velocidade de processamento) comparativamente à população geral. (39) Estes doentes apresentam, também, pronunciada atrofia cortical, subcortical e do hipocampo, assim como uma maior quantidade de NFT e placas neuríticas nesta última estrutura. (40) A observação das ilhotas pancreáticas de pacientes com DM2 revelou a presença depósitos de amilina e tau hiperfosforilada. (41)

4.2. Formas de tratamento disponíveis

O tratamento da DM2 tem como base efetuar uma dieta equilibrada, pobre em hidratos de carbonos. Quando esta é insuficiente para corrigir a hiperglicemia recorre-se aos antidiabéticos orais. Existem várias categorias destes medicamentos: as sulfonilureias (glicazida, glimepirida, entre outras) e a natiglinida, que estimulam a secreção de insulina; as biguanidas (metformina) e as tiazolidenedionas (rosiglitazona e pioglitazona), que diminuem os níveis de glicémia através de ações no fígado, músculos e tecido adiposo; os inibidores da α -glucosidase (acarbose), que afetam a absorção da glicose; os agonistas do recetor GLP-1 (glucagon-like peptide 1) (exenatide e liraglutide) e os inibidores da DDP-4 (dipeptidil peptidase 4) (sitagliptina, saxagliptina, entre outros), que simulam a ação da incretina ou prolongam o seu efeito; e o pramlintide, que suprime o glucagon e atrasa o esvaziamento gástrico. (34) Recentemente a rosiglitazona deixou de ser comercializada por causar edemas periféricos e aumento do peso corporal. (10)

A administração de insulina está indicada nos casos de DM1, assim como nos pacientes com DM2 com insulinopenia cuja hiperglicemia não responda aos cuidados dietéticos sozinhos ou combinados com outras medicações hipoglicemiantes. (34)

5. Mecanismos Fisiopatológicos comuns entre DA e DM2

Sendo à primeira vista duas doenças completamente distintas, foi descoberto recentemente que a diabetes e a DA partilham vários mecanismos patofisiológicos. Em seguida descrevem-se brevemente alguns desses mecanismos.

5.1. Amiloidogénese na DA e DM2

Tanto na DA como na DM2 ocorre amiloidogénese, ou seja, após mudança estrutural das proteínas, dá-se a formação de agregados de conformação fibrilar. Estes agregados depositam-se posteriormente em localizações específicas. As proteínas envolvidas neste processo são o AB e a proteína tau, que se acumulam no SNC de doentes com DA, e a amilina, nas células β pancreáticas de pacientes com DM2. A formação de placas neuríticas e NFT está associada à perda de células neuronais; similarmente, a agregação da amilina está relacionada com a perda das células β . A destruição de células neuronais conduz a demência, e a perda de células β pancreáticas agrava a DM2. (42)

Apesar da sequência de aminoácidos destas proteínas ser diferente, a o AB e a amilina apresentam semelhanças estruturais, (12) sendo que alguns oligómeros de amilina são reconhecidos por um anticorpo dirigido aos oligómeros de AB. (43)

Acredita-se que a amilina e o AB possam exercer a sua toxicidade por mecanismos semelhantes: 1) Ambas ativam proteínas e cascatas de sinalização intracelulares semelhantes, tanto no cérebro (AB), como nas ilhotas pancreáticas (amilina); 2) As duas proteínas têm a capacidade de induzir a apoptose celular; 3) A sua agregação aumenta o *stress* oxidativo, disfunção mitocondrial e vice-versa. (12, 42) Além disso, a GSK3B que, regulada pela insulina, é responsável pela síntese de glicogénio, está também implicada na fosforilação da tau e na degradação de APP, influenciando desta forma a produção de AB. Ao mesmo tempo, a produção de APP pode ser induzida por vários péptidos fibrilares como a AB e a amilina. (42)

Os mecanismos de degradação e *clearance* do AB e da amilina são semelhantes. A IDE, para além de degradar a insulina, também atua sobre a amilina e o AB. Estes compostos competem entre si e uma desregulação nas suas concentrações pode influenciar a patogénese da DA e da DM2. (44)

Em 2004, Janson *et al* investigaram a existência de uma maior prevalência de amiloide pancreático em pacientes com DA e de amiloide cerebral em pacientes com DM2. Observaram que pacientes com DA apresentavam uma maior prevalência e extensão de amiloide pancreático que as pessoas sem DA do grupo controle, mas não observaram aumento da frequência de amiloide cerebral em pacientes com DM2 comparativamente aos indivíduos sem esta patologia. No entanto, quando o amiloide cerebral estava presente nestes doentes, a sua quantidade relacionava-se com a duração da DM2. (45)

5.2. Metabolismo da Insulina na DA e DM2

A insulina é uma hormona secretada primariamente pelas células β pancreáticas em resposta a um aumento da glicémia. Está implicada na homeostase da glicose e no crescimento e desenvolvimento dos tecidos periféricos. (46) Esta hormona atravessa a barreira hematoencefálica (BHE), sendo que a maioria da insulina presente a nível cerebral é de origem pancreática. No entanto, esta hormona também é sintetizada pelo SNC, embora a sua função ainda não tenha sido esclarecida. (47, 48)

Os recetores de insulina do SNC são estruturalmente diferentes dos recetores de insulina nos tecidos periféricos, pertencendo à mesma família dos recetores do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF). Estes recetores estão distribuídos de forma irregular no SNC, sendo a sua concentração superior no bulbo olfativo, córtex cerebral, hipotálamo, cerebelo e plexo coroide. (10, 49) A insulina e o IGF ligam-se a ambos os recetores com diferentes afinidades, pelo que as suas ações se sobrepõem. (50)

A função mais conhecida da insulina a nível cerebral é o controlo da ingestão alimentar, através dos recetores localizados no bulbo olfativo e tálamo. (51) No entanto, os efeitos da insulina a nível do SNC são opostos aos verificados a nível periférico. A insulina no SNC induz o aumento da glicose e inibe a sensação de fome, enquanto a nível periférico diminui a concentração deste açúcar e evita a saciedade. (47)

A nível do SNC a insulina não atua como regulador major do metabolismo da glicose. Estudos *in vitro* mostraram que a insulina regula a recaptação de glicose pelas células gliais mas não pelos neurónios. A insulina afeta os neurónios diretamente promovendo a libertação de neurotransmissores, o desenvolvimento neuronal, a atividade da tubulina e a sobrevivência celular. É responsável pela ativação de cascatas de sinalização intracelulares que culminam no crescimento de neurónios e sinapses e processos de manutenção e reparação dos mesmos. É, também, um modulador da plasticidade sináptica no hipocampo que está na base da

aprendizagem e memória, sendo necessária insulina para a consolidação de memórias e na recuperação e desaparecimento da memória contextual. (10, 52, 53) A insulina também modula a neurotransmissão através da fosforilação dos recetores NMDA. (10)

A hiperinsulinémia aguda e crónica desempenham efeitos opostos na performance cognitiva: enquanto que aumentos agudos nos níveis de insulina periféricos e do SNC favorecem a memória, a hiperinsulinémia persistente tem um impacto negativo nesta capacidade. Níveis de insulina periféricos permanentemente elevados diminuem a permeabilidade da BHE a esta hormona, reduzindo o aporte de insulina para o SNC. Conduzem também à diminuição do número de recetores de insulina, provocando um estado de insulino-resistência a nível cerebral. (48) Os efeitos da hiperinsulinémia parecem ser independentes dos níveis de glicose uma vez que indivíduos com hiperinsulinémia e glicose normal apresentam alterações na memória verbal. Outros estudos demonstram ainda que a hiperinsulinémia se associa a demência na DM2, independentemente dos níveis de glicose. (48) Desta forma, a elevação dos níveis periféricos de insulina, que ocorre precocemente no desenvolvimento da DM2, aumentam o risco de distúrbios neurodegenerativos como a DA. (12)

A DA é caracterizada por níveis diminuídos de insulina e resistência a esta hormona no SNC. (54) Como a insulina funciona como fator de crescimento para todas as células, incluindo os neurónios, a hipoinsulinémia cerebral contribui para o estabelecimento de processos degenerativos. (55) Estudos demonstraram que a correção dos níveis de insulina melhora os défices cognitivos. (49)

A insulina também influencia o metabolismo do A β . Por estimular o seu transporte para fora das células, esta hormona provoca a diminuição da concentração intracelular deste composto. Além disso, a insulina e o A β partilham a mesma enzima, a IDE, para a sua degradação. Por um lado, o excesso de insulina que se verifica a nível cerebral no início do desenvolvimento da DM2, conduz a uma inibição competitiva da IDE e, conseqüentemente, reduz a degradação de A β . (56) Por outro lado, um cérebro insulino-resistente, como na DA, provoca a diminuição da quantidade de IDE nestes tecidos, o que aumenta a neurotoxicidade do A β . (57)

Curiosamente, o A β tem a capacidade de alterar as cascatas de sinalização iniciadas pela insulina, o que sugere que este composto iniba competitivamente os recetores desta hormona. (12) Segundo Klein *et al*, os ligandos difundíveis do amiloide B (ADDLs) podem ser responsáveis por este processo. Os ADDLs são oligómeros semelhantes em morfologia e tamanho a priões que se ligam aos recetores de insulina, interrompendo, desta forma, a condução do sinal. Conseqüentemente, os ADDLs reduzem a plasticidade da sinapse, potenciam a sua perda, causam danos oxidativos e hiperfosforilação de proteínas. (58) Neurónios que não apresentem ADDLs possuem um número adequado de recetores de insulina. (56)

5.3. Metabolismo da glicose na DA e DM2

Anomalias no metabolismo da glicose constituem a característica principal da DM. No entanto estas também parecem estar presentes no SNC em doentes com DA. (11)

Os neurónios são incapazes de produzir e armazenar glicose, requerendo o transporte contínuo deste composto através da BHE. Na DA, os transportadores de glicose nesta barreira encontram-se diminuídos, o que resulta na diminuição do suprimento de glicose às células neuronais. (12)

A diminuição do metabolismo da glicose em doentes com DA foi documentada por PET em várias regiões cerebrais (hipocampo, regiões parietal, temporal e pré-frontal). Este declínio ocorre previamente à atenuação das funções cognitivas e pode estar relacionado com a hiperfosforilação da tau e o aumento da densidade de NFT. Além disso, pode também conduzir a disfunções mitocondriais, hiperglicemia, inflamação cerebral e mesmo à morte de neurónios. (12)

Para além disso, a hiperglicemia periférica estimula a produção de AGEs (produtos finais da glicação), *stress* oxidativo e induz vários fatores de crescimento e citocinas que cumulativamente conduzem às complicações da DA e da diabetes. (11)

5.4. Disfunção mitocondrial e *stress* oxidativo na DA e DM2

A mitocôndria é o principal responsável pelo metabolismo energético celular, produzindo mais de 90% do ATP utilizado através do ciclo de Krebs e da fosforilação oxidativa. (11, 12) Para além desta função, a mitocôndria é também responsável pela regulação de processos como o ciclo celular, controlando a sobrevivência e morte das células, a homeostase intracelular do cálcio e a plasticidade sináptica. (11)

Os neurónios são especialmente sensíveis a alterações nas mitocôndrias pois possuem uma capacidade glicolítica limitada e têm um metabolismo muito elevado, com elevadas demandas energéticas. Estes fatores tornam os neurónios particularmente dependentes da energia produzida nas mitocôndrias, pelo que qualquer alteração na sua estrutura, localização ou função provoca disfunção neuronal e neurodegeneração. (11, 12) O cérebro é também particularmente vulnerável a danos oxidativos como consequência dos seus altos níveis de ácidos gordos polinsaturados, alto consumo de oxigénio, níveis elevados de metais de transição e níveis relativamente baixos de antioxidantes. (59)

A fosforilação oxidativa nas mitocôndrias é o principal responsável pela formação das espécies reativas de oxigênio (ROS), o que torna estas organelas altamente suscetíveis a danos oxidativos. Na DA e DM2, para além das mitocôndrias, as proteínas alteradas (Aβ e amilina), os NFTs, a hiperglicemia e os AGEs também conduzem à formação de ROS. Entre outros efeitos, os ROS promovem a inflamação, a apoptose celular, aumentam, por sua vez, a produção de NFTs e Aβ e alteram as membranas celulares, provocando danos nas sinapses. Paralelamente, o *stress* oxidativo modula a oxidação de lípidos e proteínas, resultando em complicações microvasculares e disfunção endotelial na DA e DM2. (12)

Tanto na DA como na DM2 existe aumento do *stress* oxidativo e uma alteração dos sistemas antioxidantes. Embora alguns estudos tenham sugerido este processo como causa principal de ambas as patologias, com base na informação anteriormente exposta, parece que o *stress* oxidativo é uma consequência e não uma causa. Este mecanismo conduz a alterações e danos em vários processos metabólicos e uma vez iniciado pode potenciar e promover a DA e a DM2. O esquema seguinte (Figura 3) lista as consequências das disfunções mitocondriais e do *stress* oxidativo na DA e DM2.(12)

Foram já propostas várias terapias anti-oxidativas, mas nenhuma mostrou evidência no tratamento de doentes com DA e DM2. (12)

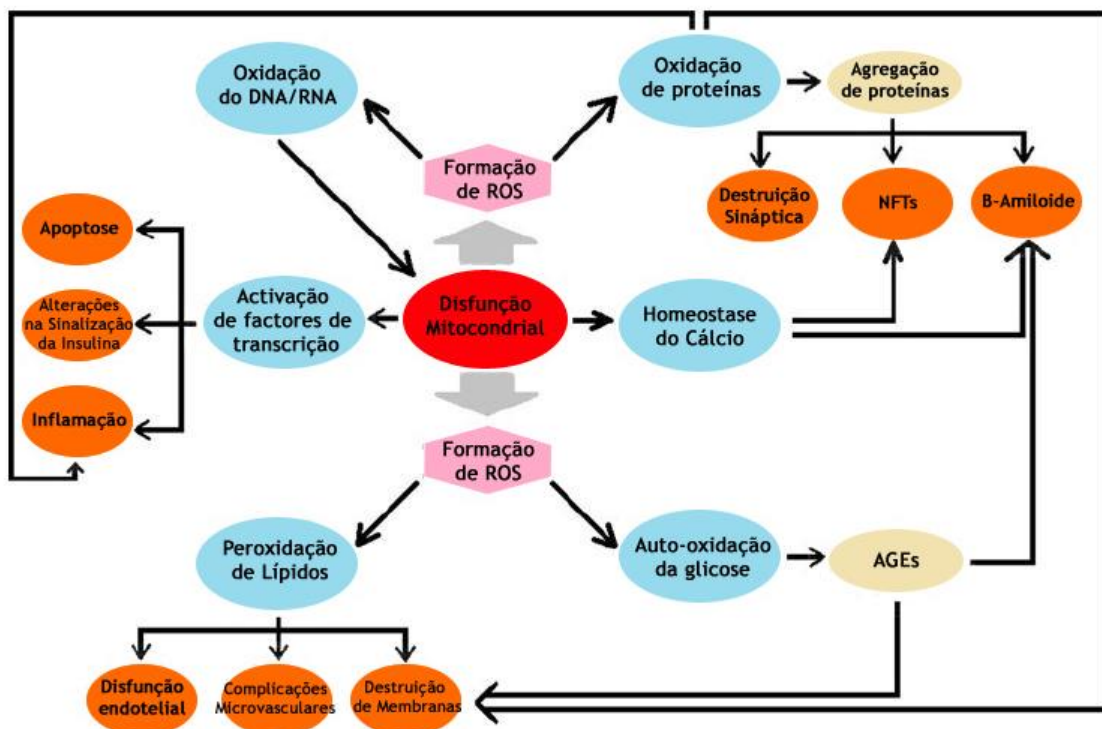


Figura 3 - Esquema dos eventos celulares relacionados com a disfunção mitocondrial e *stress* oxidativo. Adaptado de Ahmad W., 2013. (12)

5.5. AGEs na DA e DM2

Os AGEs formam-se a partir de uma série de transformações após uma glicação inicial (reação química entre um hidrato de carbono e uma proteína). São compostos instáveis que reagem com radicais livres provocando danos oxidativos que, por sua vez, comprometem a função celular. (22) Estes compostos conduzem também ao hipometabolismo da glicose. (10)

Os AGEs acumulam-se em diversas células durante o envelhecimento normal, no entanto este processo é altamente acelerado na presença da DM2. Verificou-se, também, a presença de níveis elevados destes compostos na DA, onde contribuem para a formação de placas neuríticas e NFTs. (10, 12)

5.6. Acetilcolina na DA e na DM

A acetilcolina transferase (ChAT), a enzima responsável pela síntese de acetilcolina, é expressa em neurónios que possuem recetores para a insulina e IGF. A estimulação destes recetores aumenta a expressão de ChAT. Desta forma, níveis sub-ótimos de insulina assim como a diminuição da sensibilidade dos neurónios a esta hormona conduzem à redução dos níveis de acetilcolina. (12, 13, 22)

5.7. Inflamação na DA e DM2

Os níveis de marcadores inflamatórios IL-6 e PCR encontram-se aumentados tanto na DA como na DM. Sabe-se que a insulino-resistência, os AGEs e o AB induzem a expressão de citocinas pró-inflamatórias. Por sua vez, a inflamação induz a produção de AB e AGEs, agravando e prolongando este processo. Um estado pro-inflamatório persistente conduz à morte celular. (10, 12) Curiosamente foi notada uma menor incidência de DA em pacientes medicados com AINEs para tratamento da dor crónica. (60)

6. Diabetes tipo 3

O termo diabetes tipo 3 surgiu em 2005 quando de la Monte *et al* verificaram que a DA podia ser uma doença neuroendócrina associada a alterações do metabolismo da insulina a nível cerebral. (16)

No seu trabalho, a equipa examinou tecido cerebral *postmortem* de indivíduos sem patologia e com DA em vários estádios de evolução. Verificaram que a expressão de insulina era inversamente proporcional à evolução da DA e que havia uma redução de 80% no número de recetores de insulina comparativamente aos cérebros dos indivíduos sem patologia. Adicionalmente também notaram que a capacidade de a insulina se ligar aos recetores encontrava-se comprometida. (16, 54) Estes resultados estiveram na base de um outro trabalho onde foi realizada a injeção de estreptozotocina no cérebro de ratinhos. Este composto provocou a depleção química de insulina, alterações dos mecanismos de sinalização do IGF e danos oxidativos. Estas alterações resultaram em neurodegeneração, incluindo redução do tamanho cerebral e outras mudanças neurológicas presentes na DA. (23, 61)

Desta forma, sugeriu-se que, à semelhança da DM2 que resulta de uma diminuição da sensibilidade dos tecidos periféricos à ação da insulina, a DA possa resultar de uma resistência a nível cerebral à ação desta hormona, propondo-se a designação de diabetes tipo 3 para esta patologia. (62, 63)

Novos estudos foram realizados e a associação entre a DA e a DM foi reforçada. No entanto, a designação da DA como um novo tipo de diabetes ainda continua controversa. (12) A título exemplificativo, o próprio envelhecimento acompanha-se por várias das alterações descritas no capítulo anterior, pelo que a AD como diabetes tipo 3 terá de ser ponderada dentro do espetro da idade. (10) Além disso alguns estudos notaram pouca ou nenhuma influência da DM2 na progressão das lesões da DA, associando o risco de sofrer desta patologia com a presença de lesões microvasculares ou doença de pequenos vasos. (10) Outras investigações, por sua vez, apenas apresentarem relação entre a DA e a DM em indivíduos ApoE ϵ 4 negativos. (64)

7. Antidiabéticos como tratamento da DA

Se realmente existe uma relação bioquímica entre a DA e a DM2, há a possibilidade que medicamentos atualmente usados para tratar a DM2 possam ser úteis no tratamento da DA. Estão a ser conduzidos diversos ensaios clínicos para investigar esta hipótese, embora os resultados ainda não sejam conclusivos. (10, 12)

7.1. Insulina

Tratamentos com insulina administrada por via intravenosa (IV) ou intranasal têm vindo a ser associados a melhoras cognitivas. (22)

Craft *et al* (2003) (65) administraram doses consecutivamente mais altas de insulina IV a pacientes com DA e sem esta patologia, de forma a atingirem os níveis plasmáticos de insulina de 10, 25, 35, 85 e 135 $\mu\text{U}/\text{mL}$. A glicémia foi mantida por volta dos 100 mg/dL e a performance cognitiva foi avaliada 120 minutos após a infusão. Concluíram que os pacientes com DA ApoE ϵ 4-positivos apresentavam melhoria da memória com níveis mais baixos de insulina (25 $\mu\text{U}/\text{mL}$) quando comparados com os pacientes ApoE ϵ 4-negativos (35 e 85 $\mu\text{U}/\text{mL}$). Notaram também que os indivíduos sem patologia apresentavam melhores performances com níveis de insulina de 25 e 85 $\mu\text{U}/\text{mL}$.

A administração de insulina intranasal provoca um aumento agudo dos níveis de insulina no SNC sem alterar os níveis periféricos desta hormona ou o valor da glicémia. Os efeitos secundários da sua administração incluem cefaleia, epistaxe e úlceras na mucosa nasal. (66) Reger *et al* (2007) (66) notaram que 15 minutos após a administração de 20 ou 40U de insulina intranasal havia um aumento na memória verbal. Este aumento era superior em pacientes com défices cognitivos ligeiros (MCI) ou DA precoce ApoE ϵ 4-negativos em comparação com os ApoE ϵ 4-positivos e os indivíduos sem patologia. Num estudo posterior do mesmo autor (2008) (67), as alterações cognitivas de um grupo de pacientes com MCI ou DA ligeira foram quantificadas ao 21º dia de administração de 20U de insulina intranasal duas vezes/dia. Após comparação com o grupo controlo, verificaram que estes pacientes conseguiam recordar uma maior quantidade de informação verbal, assim como apresentavam maiores níveis de atenção e um melhor estado funcional.

7.2. Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas (roziglitazona e pioglitazona) são agonistas de um recetor nuclear, o PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) modulando, desta forma, a expressão de inúmeros genes. Como consequência, estes medicamentos regulam o metabolismo dos lípidos e da glicose e diminuem a insulino-resistência dos tecidos. (34)

Curiosamente, verificou-se que pacientes com DA apresentam um nível aumentado de recetores PPAR γ no SNC. (68) Estes recetores parecem estar implicados na regulação da β -secretase (enzima envolvida na clivagem do APP dando origem ao AB) e da acetilcolina-transferase (enzima responsável pela produção de acetilcolina). A ativação destes recetores por agonistas parece diminuir o *stress* oxidativo, a inflamação e regular a homeostasia do cálcio. Deste modo, acredita-se que as tiazolidinedionas possam controlar a proliferação do AB e melhorar a função cognitiva de pacientes com DA. (10, 12)

Watson *et al* (2005) (69) demonstrou uma melhora cognitiva no 6^o mês de administração de rosiglitazona em pacientes com MCI e DA leve, quando comparado com placebo. Novos estudos (70) e (71) que usaram a pioglitazona, confirmaram estes resultados. Sato *et al* (2011) (70) observou, inclusivamente, um aumento do fluxo sanguíneo cerebral nos lobos parietais, assim como uma ligeira elevação no lobo frontal, ao 6^o mês, no grupo de pacientes em que foi administrada pioglitazona. Verificou também níveis reduzidos de insulina em jejum, aumento da sensibilidade dos tecidos a esta hormona e melhorias cognitivas em pacientes com DA moderada e DM2 concomitante, após tratamento com pioglitazona. Risner *et al* (2006) (72) demonstraram uma melhora cognitiva em pacientes ApoE ϵ 4-negativos. No entanto estes resultados não foram confirmados em estudos subsequentes. (10)

7.3. Metformina

Estudos que usam a metformina têm apresentado resultados contraditórios. Chen *et al* (2009) (73) observaram a indução de AB; Kickstein *et al* (2010) (74) verificaram redução na fosforilação da tau e Grupta *et al* (2011) (75) demonstrou que a metformina restabelecia a atividade da acetilcolina esterase, inibia a GSK3 e reduzia a produção de AB.

Foi recentemente completado um ensaio clínico de fase II que tinha como objetivo avaliar alterações na memória de pacientes obesos com MCI após o uso de metformina. Os resultados ainda não foram publicados. (76)

8. Conclusão

Tanto a DA como a DM2 encontram-se entre as doenças mais comuns associadas ao envelhecimento. Pelas suas complicações e a incapacidade a que conduzem, estas doenças reduzem substancialmente a qualidade de vida das pessoas afetadas. Além disso, estas patologias estão associadas a elevados custos económicos e sociais, e, em ambas, são esperados aumentos exponenciais da prevalência, constituindo, desta forma, importantes problemas de saúde pública.

Apesar de avanços recentes, a fisiopatologia da DA ainda não é completamente conhecida, e não existe nenhum biomarcador suficientemente sensível e específico que consiga confirmar esta patologia de forma a elaborar um diagnóstico precoce. Ao mesmo tempo, os únicos tratamentos disponíveis são sintomáticos, diminuindo a deterioração cognitiva dos pacientes, não existindo, ainda, nenhum tratamento curativo. Não se conhece, também, nenhuma forma comprovadamente eficaz de prevenir esta doença.

Recentemente foram descobertos vários mecanismos fisiopatológicos comuns à DA e à DM. Tanto o A β (na DA) como a amilina (na DM2) formam agregados de conformação fibrilar que provocam a destruição do tecido cerebral onde se depositam (tecido cerebral e células β pancreáticas, respetivamente). Além disso, estas proteínas apresentam semelhanças estruturais, mecanismos de degradação e clearance equivalentes (IDE), e pensa-se que possam exercer os seus efeitos tóxicos celulares por mecanismos fisiopatológicos similares. Em ambas as patologias observam-se anomalias do metabolismo da glicose, disfunção mitocondrial, aumento do stress oxidativo e dos processos inflamatórios.

O estado de insulino-resistência é, também, comum a ambas as patologias. Sabe-se agora que, à semelhança do que ocorre nos tecidos periféricos na DM2, na DA o SNC apresenta diminuição da sensibilidade à insulina e que este processo conduz ao estabelecimento de processos neurodegenerativos. Por este motivo, em 2005, foi proposto o termo “diabetes tipo 3” como designação para a DA, denominação esta que ainda continua controversa.

Se esta teoria se revelar verdadeira e a DA for, de facto, uma forma de diabetes, serão inúmeras as implicações. Por um lado, pessoas com DM2 ou pré-diabetes que já apresentam insulino-resistência podem encontrar-se numa situação favorável para o desenvolvimento de DA, pelo que a seguir à “epidemia” de diabetes a que estamos a assistir, se pode seguir uma “epidemia” de demências. Por outro lado, esta teoria abre novas possibilidades para a prevenção e tratamento da DA. Pode significar que medidas comprovadamente eficazes para a diminuição da insulino-resistência, como a prática de exercício e ter uma alimentação equilibrada, podem, igualmente, ser eficazes na prevenção da DA. Para além disso,

tratamentos atualmente usados na DM2 podem ser úteis na DA, estando já a decorrer vários ensaios clínicos para comprovar esta teoria.

São, no entanto, necessários mais estudos nesta área de forma a poder comprovar esta teoria. Só assim será possível obter evidência científica que permita alterar a incidência de DA e a sua história natural, o que representará um forte impacto nas sociedades atuais, cada vez mais envelhecidas.

Referências Bibliográficas

1. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement.* 2013;9(1):63-75 e2.
2. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2011;377(9770):1019-31.
3. Seeley WW, Miller BL. Dementia. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 3300-16.
4. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's Disease. *N Eng J Med.* 2010;362(4):329-44.
5. Castellani RJ, Rolston RK, Smith MA. Alzheimer disease. *Dis Mon : DM.* 2010;56(9):484-546.
6. Alzheimer Portugal. Plano Nacional de Intervenção. Doença de Alzheimer: que políticas. 2009.
7. Schrijvers EMC, Witteman JCM, Sijbrands EJG, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease - The Rotterdam Study. *Neurology.* 2010;75:1982-7.
8. Luchsinger JA. Diabetes, related conditions, and dementia. *J Neurol Sci.* 2010;299(1-2):35-8.
9. Luchsinger JA. Adiposity, hyperinsulinemia, diabetes and Alzheimer's disease: an epidemiological perspective. *Eur J Pharmacol.* 2008;585(1):119-29.
10. Akter K, Lanza EA, Martin SA, Myronyuk N, Rua M, Raffa RB. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(3):365-76.
11. Correia SC, Santos RX, Carvalho C, Cardoso S, Candeias E, Santos MS, et al. Insulin signaling, glucose metabolism and mitochondria: major players in Alzheimer's disease and diabetes interrelation. *Brain Res.* 2012;1441:64-78.
12. Ahmad W. Overlapped metabolic and therapeutic links between Alzheimer and diabetes. *Mol Neurobiol.* 2013;47(1):399-424.
13. Watson GS, Craft S. The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment. *CNS drugs.* 2003;17(1):27-45.
14. Carro E, Torres-Aleman I. The role of insulin and insulin-like growth factor I in the molecular and cellular mechanisms underlying the pathology of Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol.* 2004;490(1-3):127-33.
15. Pasquier F, Boulogne A, Leys D, Fontaine P. Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab.* 2006;32(5):403-14.

16. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease - is it type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis.* 2005;7:63-80.
17. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet.* 2006;366(9503):2112-7.
18. Wimo A, Jonsson L, Bond J, Prince M, Winblad B. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement.* 2013;9(1):1-11 e3.
19. Wimo A, Jonsson L, Gustavsson A, McDaid D, Ersek K, Georges J, et al. The economic impact of dementia in Europe in 2008-cost estimates from the Eurocode project. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26(8):825-32.
20. Abbott A. Dementia a problem for our age. *Nature.* 2011;475.
21. Dartigues J-F. Epidemiology and prevalence of Alzheimer's disease and risk factors. *Psychogeriatrics.* 2004;4:120-3.
22. Kroner Z. The Relationship between Alzheimer's Disease and Diabetes: Type 3 Diabetes? *Altern Med Rev.* 2009;14(4):373-9.
23. Lester-Coll N, Rivera EJ, Soscia SJ, Doiron K, Wands JR, de la Monte SM. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2006;9(1):13-33.
24. Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, Seabrook G, Borchelt D, Iwatsubo T, et al. APP processing and synaptic function. *Neuron.* 2003;37(6):925-37.
25. Lue LF, Kuo YM, Roher AE, Brachova L, Shen Y, Sue L, et al. Soluble amyloid beta peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease. *Am J Pathol.* 1999;155(3):853-62.
26. Gotz J, Chen F, van Dorpe J, Nitsch RM. Formation of neurofibrillary tangles in P301l tau transgenic mice induced by A β 42 fibrils. *Science.* 2001;293(5534):1491-5.
27. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement.* 2011;7(3):263-9.
28. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34(7):939.
29. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2010;17(10):1236-48.

30. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, et al. Long-term effects of Aβ₄₂ immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*. 2008;372(9634):216-23.
31. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
32. American Diabetes Association. Economics Costs of Diabetes in the US in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36:1033-46.
33. Jakicic JM, Jaramillo SA, Balasubramanyam A, Bancroft B, Curtis JM, Mathews A, et al. Effect of a lifestyle intervention on change in cardiorespiratory fitness in adults with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD Study. *Int J Obes*. 2009;33(3):305-16.
34. Masharani U. Diabetes Mellitus & Hypoglycemia. In: McPhee S, Papadakis M, McKee SJ, Rabow MW, editors. *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment McGraw-Hill*; 2013. p. 1192-231.
35. Lin EH, Rutter CM, Katon W, Heckbert SR, Ciechanowski P, Oliver MM, et al. Depression and advanced complications of diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care*. 2010;33(2):264-9.
36. Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol*. 2008;7(2):184-90.
37. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28(3):726-35.
38. DeJong RN. CNS manifestations of diabetes mellitus. *Postgraduate medicine*. 1977;61(1):101-7.
39. Allen KV, Frier BM, Strachan MW. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol*. 2004;490(1-3):169-75.
40. J SR-F, Sa-Roriz TM, Rosset I, Camozzato AL, Santos AC, Chaves ML, et al. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792(5):432-43.
41. Miklossy J, Qing H, Radenovic A, Kis A, Vilenko B, Laszlo F, et al. Beta amyloid and hyperphosphorylated tau deposits in the pancreas in type 2 diabetes. *Neurobiol Aging*. 2010;31(9):1503-15.
42. Gotz J, Ittner LM, Lim YA. Common features between diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(8):1321-5.
43. Kaye R, Head E, Thompson JL, McIntire TM, Milton SC, Cotman CW, et al. Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis. *Science*. 2003;300(5618):486-9.
44. Qiu WQ, Folstein MF. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. *Neurobiol Aging*. 2006;27(2):190-8.

45. Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes*. 2004;53(2):474-81.
46. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(4):665-79.
47. Woods SC, Seeley RJ, Baskin DG, Schwartz MW. Insulin and the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des*. 2003;9(10):795-800.
48. Neumann KF, Rojo L, Navarrete LP, Farias G, Reyes P, Maccioni RB. Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links & clinical implications. *Curr Alzheimer Res*. 2008;5(5):438-47.
49. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol*. 2004;3(3):169-78.
50. LeRoith D, Werner H, Faria TN, Kato H, Adamo M, Roberts CT, Jr. Insulin-like growth factor receptors. Implications for nervous system function. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;692:22-32.
51. Freychet P. Insulin receptors and insulin actions in the nervous system. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(6):390-2.
52. Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB reports*. 2009;42(8):475-81.
53. Bingham EM, Hopkins D, Smith D, Pernet A, Hallett W, Reed L, et al. The role of insulin in human brain glucose metabolism: an 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study. *Diabetes*. 2002;51(12):3384-90.
54. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis*. 2005;8(3):247-68.
55. Li L, Holscher C. Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: a review. *Brain Res Rev*. 2007;56(2):384-402.
56. Zhao WQ, De Felice FG, Fernandez S, Chen H, Lambert MP, Quon MJ, et al. Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors. *FASEB J*. 2008;22(1):246-60.
57. Leal MC, Fernandez Gamba A, Morelli L, Castano EM. Cerebral proteolysis of amyloid- β peptide: relevance of insulin-degrading enzyme in Alzheimer's disease. *Medicina*. 2009;69(4):466-72.
58. Viola KL, Velasco PT, Klein WL. Why Alzheimer's is a disease of memory: the attack on synapses by A β oligomers (ADDLs). *J Nutr*. 2008;12(1):51S-7S.
59. Nunomura A, Honda K, Takeda A, Hirai K, Zhu X, Smith MA, et al. Oxidative damage to RNA in neurodegenerative diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2006;2006(3):82323.
60. Anthony JC, Breitner JC, Zandi PP, Meyer MR, Jurasova I, Norton MC, et al. Reduced prevalence of AD in users of NSAIDs and H₂ receptor antagonists: the Cache County study. *Neurology*. 2000;54(11):2066-71.

61. Monte SM, Tong M, Lester-Coll N, Plater M, Jr., Wands JR. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2006;10(1):89-109.
62. Monte SMDl, Wands JR. Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes Evidence Reviewed. *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2(6):1101-13.
63. Trivedi B. Eat your way to dementia. *New Scientist.* 2012(2880):32-7.
64. Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB, Au R, Green RC, Farrer LA, et al. Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study. *Arch Neurol.* 2006;63(11):1551-5.
65. Craft S, Asthana S, Cook DG, Baker LD, Cherrier M, Purganan K, et al. Insulin dose-response effects on memory and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer's disease: interactions with apolipoprotein E genotype. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28(6):809-22.
66. Reger MA, Watson GS, Frey WH, 2nd, Baker LD, Cholerton B, Keeling ML, et al. Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: modulation by APOE genotype. *Neurobiol Aging.* 2006;27(3):451-8.
67. Reger MA, Watson GS, Green PS, Wilkinson CW, Baker LD, Cholerton B, et al. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology.* 2008;70(6):440-8.
68. Kitamura Y, Shimohama S, Koike H, Kakimura J, Matsuoka Y, Nomura Y, et al. Increased expression of cyclooxygenases and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in Alzheimer's disease brains. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;254(3):582-6.
69. Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, Baker LD, Plymate SR, Asthana S, et al. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005;13(11):950-8.
70. Sato T, Hanyu H, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T. Efficacy of PPAR-gamma agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging.* 2011;32(9):1626-33.
71. Hanyu H, Sato T, Kiuchi A, Sakurai H, Iwamoto T. Pioglitazone improved cognition in a pilot study on patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment with Diabetes Mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(1):177-9.
72. Risner ME, Saunders AM, Altman JF, Ormandy GC, Craft S, Foley IM, et al. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J.* 2006;6(4):246-54.
73. Chen Y, Zhou K, Wang R, Liu Y, Kwak YD, Ma T, et al. Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(10):3907-12.

74. Kickstein E, Krauss S, Thornhill P, Rutschow D, Zeller R, Sharkey J, et al. Biguanide metformin acts on tau phosphorylation via mTOR/protein phosphatase 2A (PP2A) signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(50):21830-5.
75. Gupta A, Bisht B, Dey CS. Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like changes. *Neuropharmacology*. 2011;60(6):910-20.
76. Columbia University, Institute for the Study of Aging, National Institute on Aging. Metformin in Amnestic Mild Cognitive Impairment. [27.07.2013]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00620191>.