



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Associação entre a diabetes mellitus tipo 2 e a doença de Parkinson

Deolinda Sofia Oliveira da Cunha

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

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

Co-orientadora: Prof. Doutora Maria da Assunção Morais e Cunha Vaz Patto

Covilhã, Abril de 2017

“Medicine is not only a science; it is also an art. It does not consist of compounding pills and plasters; it deals with the very processes of life, which must be understood before they may be guided.”

Paracelsus, 1493-1541

Dedicatória

Esta dissertação de mestrado é dedicada aos meus pais e ao meu irmão, pelo apoio incondicional e orgulho; aos meus avós pela onnipresença; e a todos os que se cruzaram comigo nesta importante etapa da minha vida.

Agradecimentos

Quando tinha 6 anos lembro-me de querer ser bailarina. Por volta dos 10 anos queria ser zoóloga, a minha paixão eram os golfinhos. Mais tarde, aos 13 anos queria ser Psicóloga. E só por volta dos 15 anos é que percebi que, na verdade, queria ser médica.

Com o passar dos anos o meu interesse pela Medicina cresceu e, sem dúvida, foi o meu espírito teimoso e trabalhador que me moveu nesta aventura, neste sonho que parecia tão longínquo e que agora se está a realizar.

Não posso deixar de agradecer a todos os que me acompanharam, mas em especial,

Ao Professor Doutor Manuel Lemos, pela orientação, disponibilidade e paciência;

À Professora Doutora Assunção Vaz Patto, pela orientação;

Aos meus pais, por me instituírem os verdadeiros valores da vida;

Ao meu irmão, por estar sempre ao meu lado;

Aos meus melhores amigos, pelos conselhos e pela sabedoria e por terem dado sentido a todo este percurso.

Muito Obrigada a todos!

Resumo

Introdução: A diabetes mellitus tipo 2 e a doença de Parkinson estão entre as doenças mais prevalentes na população em envelhecimento. Diversos estudos epidemiológicos têm analisado o papel da diabetes no desenvolvimento da doença de Parkinson tendo concluído, na maioria, que existe uma associação positiva entre as duas doenças. O objectivo deste trabalho foi sistematizar o conhecimento existente sobre os estudos epidemiológicos que avaliam a associação entre a diabetes mellitus tipo 2 e a doença de Parkinson, e avançar possíveis explicações biológicas para esta mesma associação.

Métodos: Revisão com base na recolha de artigos que estudam a associação entre a diabetes mellitus tipo 2 e a doença de Parkinson, na base de dados bibliográficos PubMed, escritos em inglês. Os termos de pesquisa utilizados foram “Diabetes type 2” e “Parkinson disease”.

Resultados: Foram identificados 91 artigos, dos quais 80 foram excluídos por não serem relevantes para o tema. Foram ainda seleccionados 6 artigos adicionais com base em referências citadas nos artigos seleccionados anteriormente. Assim, foram seleccionados 17 artigos, 16 estudos originais e 1 meta-análise. De entre os estudos seleccionados, 13 estudos demonstraram uma associação entre diabetes mellitus e doença de Parkinson, enquanto 4 estudos não demonstraram esta associação.

Discussão: A associação entre as duas doenças parece acontecer através de factores genéticos, alterações mitocondriais, distúrbios na conformação de proteínas, stress oxidativo e neuroinflamação.

Conclusão: O estudo das vias metabólicas envolvidas nas duas patologias tem permitido compreender melhor os mecanismos que explicam os resultados dos estudos epidemiológicos. Como tal, a fisiopatologia das doenças implicadas ficará melhor estudada, o que permitirá pesquisar novas abordagens terapêuticas que podem vir a dar resposta às dificuldades encontradas neste campo, especialmente no caso da doença de Parkinson.

Palavras chave: “Diabetes tipo 2”, “Doença de Parkinson”, “Endocrinologia” e “Neurologia”.

Abstract

Introduction: Type 2 diabetes and Parkinson's disease are among the most prevalent diseases in the aging population. Several epidemiological studies have analyzed the role of diabetes in the development of Parkinson's disease and most have concluded that there is a positive association between the two diseases. The aim of this study was to systematize the existing knowledge about the epidemiological studies that evaluate the association between type 2 diabetes and Parkinson's disease and to advance possible biological explanations for this association.

Methods: A review was made based on the collection of articles that study the association between type 2 diabetes and Parkinson's disease, in the literature database PubMed, written in English. The search terms used were "Type 2 Diabetes" and "Parkinson's Disease".

Results: A total of 91 articles were identified, of which 80 were excluded because they were not relevant to the theme. Further articles were selected based on references cited in the previously selected articles. Thus, 17 papers, 16 original studies and 1 meta-analysis, were selected. Of the studies selected, 13 studies demonstrated an association between diabetes and Parkinson's disease, while 4 studies did not demonstrate this association.

Discussion: The association between the two diseases appears to occur through genetic factors, mitochondrial alterations, protein conformation disorders, oxidative stress and neurologic inflammation.

Conclusion: The study of the metabolic pathways involved in the two diseases has allowed a better understanding of the mechanisms that explain the results of the epidemiological studies. As such, the pathophysiology of the diseases implicated will be better studied, which will allow to investigate new therapeutic approaches that can answer the difficulties found in this field, especially in the case of Parkinson's disease.

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Abstract.....	vi
Índice	vii
Lista de figuras	viii
Lista de tabelas	ix
Lista de abreviaturas	x
1. Introdução	1
2. Métodos.....	4
3. Resultados.....	5
3.1. Artigos originais.....	5
3.2. Meta-análises	27
4. Discussão	28
4.1. Factores genéticos	30
4.2. Via Parkina-PARIS-PGC-1 α	31
4.3. Via Metilglioxal-Salsolinol	33
4.4. Via da inflamação metabólica.....	35
4.5. Via das proteínas de degradação	36
4.6. O papel da vitamina D	37
4.7. Homeostase da glicose.....	37
4.8. Biomarcadores periféricos	38
4.9. Falta de associação em alguns estudos epidemiológicos e associações inversas - Possíveis variáveis de confundimento	39
5. Conclusão	42
Referências bibliográficas	43

Lista de figuras

Figura 1: Resumo das principais características dos estudos epidemiológicos.....	29
Figura 2: Via Parkina- PARIS-PGC-1 α	32
Figura 3: Via Metilglioxal-Salsolinol.....	34

Lista de tabelas

Tabela I: Resumo das principais características dos estudos.....16

Lista de abreviaturas

ABCC8	Transportador cassete ligador de ATP, subfamília C, membro 8
ADO	Anti-diabéticos orais
AGJ	Anomalia da Glicose em Jejum
AIMP2	Complexo de interação funcional proteína 2 Aminoacil tRNA sintetase
AKT1	Homólogo 1 do oncogene viral v-akt de timoma murino
ATG	Anomalia da Tolerância à Glicose
AVC	Acidente vascular cerebral
CDC123	Ciclo de divisão celular 123
CDKAL1	Proteína 1 tipo 1 associada à subunidade reguladora CDK5
CDKN2B	Inibidores de cinase dependente de ciclinas 2B
copz1	Coátomero subunidade zeta-1
DA	Doença de Alzheimer
DJ-1	Proteína deglicase
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DOPAC	Ácido 3,4-di-hidroxifenilacético
DP	Doença de Parkinson
Dpm2	Polipéptido 2 dolicol - Fosfato manosiltransferase
E2F1	Factor de transcrição E2F1
ERAD I	Degradação de proteínas associada ao Retículo endoplasmático tipo I
ERAD II	Degradação de proteínas associada ao Retículo endoplasmático tipo II
EUA	Estados Unidos da América
FBP1	Proteína de fusão 1

FTO	Dioxigenase dependente de alfa - cetogluturato
GHC	Group Health Cooperative
GLIS3	GLIS Family Zinc Finger 3
HHEX	Proteína homeobox expressa hematopoiticamente
HNF4	Factor de hepatócito nuclear 4
HPFS	Health Professionals Follow-up Study (Estudo de Seguimento de Profissionais de Saúde)
HTA	Hipertensão Arterial
IGF-1	Factor de crescimento tipo-insulina 1
IGF2BP2	mRNA da Proteína de Ligação 2 do Factor de crescimento tipo-insulina 2
IL-1 β	Interleucina 1-beta
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
KCNJ11	Canal de voltagem de Potássio, subfamília J, membro 11
KCNQ1	Canal de voltagem de Potássio, subfamília Q, membro 1
LRRK2	Cinase rica em repetições de leucina 2
macf1	Microtubule-Actin Crosslinking Factor 1
map4k1	Proteína cinase 1 activada por mitógenos
MMSE	Mini Mental State Examination (Mini Exame do Estado Mental)
mpp1	Membrane Palmitoylated Protein 1
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
NHI	National Health Insurance (Seguro Nacional de Saúde)
NHS	Nurses Health Study (Estudo de Saúde das Enfermeiras)
NLRP3	Receptor proteico 3 tipo-NOD

PARL	Proteína tipo rombóide associada a presenilinas
PDX1	Homeobox 1 pancreático e duodenal
PGC-1 α	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
PINK1	Phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase 1
ROS	Espécies reactivas de oxigénio
RR	Risco relativo
slc14a1	Transportador de soluto, Família 14, Membro 1
SLC2A4	Transportador de soluto, Família 2, Membro 4
SLC30A8	Transportador de soluto, Família 30, Membro 8
SNP	Single nucleotide polymorphism (Polimorfismo nucleotídeo único)
TCF7L2	Factor de transcrição 7 - tipo 2
TNF	Factor de necrose tumoral
TNF- α	Factor de necrose tumoral alfa
TP53	Proteína Tumoral P53
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson)
znf160	Zinc Finger Protein 160

1. Introdução

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é um distúrbio metabólico que se está a tornar uma epidemia global e impõe desafios aos sistemas de saúde (1). Esta doença tem-se apresentado em idades cada vez mais precoces e o aumento do número de indivíduos afectados deve-se, em larga escala, ao aumento da percentagem de indivíduos obesos e sedentários e, também, ao envelhecimento populacional (1, 2). Mais de 25% dos idosos é afectado pela doença, que está associada a uma maior morbidade e mortalidade, já que provoca alterações patofisiológicas secundárias em diversos órgãos e sistemas (2, 3).

A DM2 é uma doença multifactorial e poligénica na medida em que, para além dos diversos factores ambientais que contribuem para o desenvolvimento da doença, como a obesidade, a nutrição e o nível de actividade física, também existem factores genéticos a modular o fenótipo (4). Verificou-se uma concordância da doença entre gémeos monozigóticos, que aumentou com o prolongamento do período de vigilância dos estudos (1). Para além disso, o risco da doença aumenta em familiares de indivíduos doentes e, se ambos os pais forem afectados pela doença, há um risco acrescido de 40% para a criança desenvolver DM2 (5). No entanto, os genes que predis põem para esta patologia não são totalmente conhecidos. Pensa-se que a alteração genética mais frequentemente presente seja uma variante do gene do TCF7L2 (1, 5, 6).

O desenvolvimento da DM2 tem como pontos centrais a resistência à insulina e a sua secreção deficitária. A maioria dos estudos revela que a resistência à insulina precede a diminuição da secreção desta hormona, mas que só quando este último factor se desenvolve é que a patologia fica estabelecida (1, 7, 8).

Nos estadios iniciais verifica-se que a tolerância à glicose se mantém normal, apesar de já se verificar um aumento da resistência à acção da insulina, pois as células beta pancreáticas aumentam a secreção da hormona (1, 7, 8). O aumento da resistência à insulina, que se caracteriza pela diminuição da capacidade da hormona actuar nos tecidos alvo, como músculo, fígado e tecido adiposo, deve-se à combinação entre susceptibilidade genética e obesidade (5). Com o decorrer do tempo, as células beta dos ilhéus pancreáticos deixam de conseguir manter o estado de hiperinsulinemia que é necessário para vencer a resistência à insulina (1, 7, 8). Neste momento, verifica-se um aumento da glicose pós-prandial, que caracteriza um distúrbio que precede o desenvolvimento de DM2, designado Anomalia da Tolerância à Glicose (ATG), já que o aumento do aporte de glicose que ocorre após uma refeição ultrapassa a capacidade que as células beta têm de secretar insulina (5). Posteriormente, um maior declínio na secreção da insulina faz com que os seus tecidos alvo não estejam a incorporar glicose suficiente, pelo que há um aumento da produção da glicose hepática, que promove o aparecimento de hiperglicemia em jejum (1, 5). Geralmente, os

níveis de glicose não atingem de imediato um valor que permita estabelecer o diagnóstico de DM2, pelo que o doente é classificado como tendo Anomalia da Glicose em Jejum (AGJ) (5). Por fim, as células beta deixam de conseguir produzir insulina, e a glicose sanguínea aumenta para níveis que tornam possível estabelecer o diagnóstico de DM2 (1, 5, 7, 8).

Os doentes, por norma, apresentam-se com um quadro típico de sintomas que nos faz suspeitar da doença, como poliúria, polifagia e polidipsia. Para além disso, mais de 80% dos doentes apresentam um índice de massa corporal (IMC) > 30 Kg/m² (doentes obesos) e um índice cintura/anca elevado (5).

Por outro lado, a Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum (9). É estimado que aproximadamente 1 milhão de pessoas nos EUA, 1 milhão de pessoas na Europa Ocidental e 5 milhões de pessoas em todo o mundo apresentem a doença (10).

A doença é caracterizada pelo aparecimento de tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural, com início mais ou menos aos 60 anos (10, 11). A frequência da DP aumenta com a idade, mas existem casos em que esta patologia se apresenta precocemente, por volta dos 20 anos ou até mesmo em pacientes mais jovens (10).

A maioria dos casos da doença ocorre esporadicamente (entre 85% e 90%), não sendo a sua causa conhecida (12). No entanto, supõe-se que o desenvolvimento da mesma envolva uma série de factores genéticos e ambientais, ainda não totalmente identificados. Parece que quando a DP se desenvolve antes dos 50 anos, os factores genéticos têm um papel muito importante, enquanto que quando se desenvolve após esta idade os factores ambientais assumem um papel central no seu desenvolvimento (10). De entre os factores ambientais, é importante salientar a exposição a pesticidas e a residência no meio rural, como factores que aumentam o risco da doença, enquanto a cafeína e o tabagismo parecem proteger contra o seu desenvolvimento (10).

Cerca de 10% a 15% dos casos de DP têm origem familiar e já foram identificadas múltiplas mutações específicas associadas com a doença (10). Apesar destas mutações não estarem na base da maioria dos casos, a sua compreensão permite conhecer as principais vias patogénicas e os principais mecanismos que estão na génese do desenvolvimento da DP. Neste sentido, as principais mutações genéticas implicadas até à data foram as mutações na α -sinucleína, no LRRK2 e na PINK1/Parkina (13).

Subjacente aos sintomas da DP, encontramos a perda de neurónios dopaminérgicos nigroestriatais. Deste modo, há diminuição da secreção de dopamina, pelo que os núcleos da base (caudado e putamén) têm maior dificuldade em causar inibição transitória do segmento interno do globo pálido. Isto leva a que o segmento interno do globo pálido esteja mais activo, enquanto que o seu segmento externo se encontra mais inibido. Deste facto resulta

uma maior inibição dos núcleos talâmicos ventral anterior e ventral lateral, que promovem uma menor activação do córtex frontal. Estes factores vão culminar no desenvolvimento de um distúrbio motor hipocinético, a DP (14, 15). Para além disso, também verificamos o aparecimento de inclusões intracitoplasmáticas, os corpos de Lewis, constituídos essencialmente por α -sinucleína, e a activação das células da glia, que promovem a inflamação neuronal, a nível da substância nigra (10).

Estudos recentes demonstraram que as doenças neurodegenerativas crónicas possuem, em algum grau, mecanismos patogénicos subjacentes comuns (16). Por outro lado, há mais de um século que se conhece a associação entre a diabetes e o aparecimento de disfunção neuronal. Esta última geralmente apresenta-se como um défice cognitivo ligeiro, que surge na sequência de atrofia cerebral acelerada e da acumulação de anomalias na substância branca cerebral (17). Recentemente, verificou-se que a diabetes duplica o risco de desenvolver doença de Alzheimer (AD) e doenças neurovasculares (2). Neste sentido parece importante verificar se a DM2 também influencia o risco de desenvolver outras doenças neuronais, como é o caso da DP. Apesar dos resultados obtidos nos diversos estudos não serem consistentes, sabe-se que o stress oxidativo, a inflamação, a disfunção mitocondrial e o stress proteolítico estão na base da patogénese da DP e que, estes mesmos factores são influenciados pela DM2, pelo que talvez esta última tenha algum papel no desenvolvimento da DP.

Dentro deste contexto, os objectivos do presente trabalho foram os seguintes: 1) Sistematizar o conhecimento existente sobre os estudos epidemiológicos que avaliam a associação entre a DM2 e a DP; 2) Apresentar possíveis explicações biológicas para esta mesma associação.

2. Métodos

Foi realizada uma recolha de artigos que estudaram a associação entre a DM2 e a DP no motor de busca da PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), utilizando os termos de pesquisa “Type 2 diabetes” e “Parkinson disease”. Foram encontradas 91 publicações, que foram seleccionadas de acordo com a sua relevância para o tema. Os artigos escritos noutra língua que não o inglês foram excluídos (n=1), bem como os artigos sem relevância (n=79).

Por fim, a restante pesquisa foi concluída através da consulta de livros de texto que abrangessem o tema, bem como pela identificação de artigos adicionais com base em referências citadas pelos artigos seleccionados previamente (n=6).

3. Resultados

Após a realização da pesquisa bibliográfica, foram identificados 91 artigos. Destes foram excluídos 80 artigos por não serem relevantes para o tema em estudo. Acrescentaram-se ainda 6 artigos considerados relevantes por terem servido de base a outros trabalhos realizados na área. Assim, para apresentação dos resultados na presente monografia, serão analisados 17 artigos, de entre os quais 16 estudos originais e 1 meta-análise, apresentados por ordem cronológica de publicação. Os resultados apresentados estão resumidos na Tabela I, com as principais conclusões de cada um dos artigos originais seleccionados.

3.1. Artigos originais

Leibson et al., 2006 (18)

Leibson et al (18) realizaram um estudo caso-controlo, que tinha como objectivo clarificar as co-morbilidades associadas à DP. Para tal seleccionaram um total de 394 indivíduos, 197 casos e 197 controlos, a partir dos dados da *Mayo Clinic*, nos EUA. Os casos foram seleccionados com base no registo de informação com o código de DP ou condição tipo DP, enquanto que os controlos foram seleccionados aleatoriamente, de modo a que a cada caso correspondesse um controlo com o mesmo sexo e igual ano de nascimento. O período de observação dos participantes no estudo foi desde 5 anos antes do evento índice, definido como a data do aparecimento do primeiro sintoma notado pelo doente, família ou profissional de saúde, até ao ano 2001. Para além da informação recolhida acerca da DP foi também recolhida informação acerca de outros diagnósticos passíveis de serem relacionados com a DP, de entre os quais destacamos a diabetes. Os dois grupos foram comparados para definir a probabilidade de desenvolverem um dos diagnósticos seleccionados. Para além disso, os participantes foram divididos em dois grupos consoante a idade, participantes com idade inferior a 70 anos e participantes com idade igual ou superior a 70 anos. Para além disso, para avaliar o efeito da duração da DP no risco de desenvolver as co-morbilidades, os doentes foram divididos nos três grupos seguintes: evento índice há menos de 5 anos, evento índice há 5-10 anos ou evento índice há 10-15 anos. Após a análise dos dados recolhidos concluíram que, antes do evento índice, os casos não apresentavam diferenças em relação aos controlos no que diz respeito ao desenvolvimento de qualquer um dos diagnósticos. Os casos não mostraram variações em relação aos controlos no que diz respeito aos diagnósticos de enfarte agudo do miocárdio, doença cardíaca isquémica ou diabetes. Assim, concluíram que não existe uma associação entre DP e diabetes. Os casos tinham mais probabilidade de apresentar fraturas ósseas e fratura da anca, sendo este risco maior nos doentes que desenvolveram DP antes dos 70 anos. Em comparação com os controlos, os doentes com DP em que os sintomas

tinham início antes dos 70 anos também apresentavam risco acrescido de demência, AVC e neoplasias. O excesso de co-morbilidades foi mais notório nos períodos mais tardios da doença, 5-10 anos e 10-15 anos após o evento índice, estando amplamente associadas com sintomas, sequelas e complicações da doença.

Scigliano et al., 2006 (19)

O estudo de Scigliano et al (19), um estudo retrospectivo, tinha como objectivo comparar a prevalência de factores de risco cardiovasculares em doentes com diagnóstico de DP idiopático com um grupo de indivíduos sem diagnóstico da doença. Os participantes foram seleccionados a partir dos dados de um departamento de Neurologia Italiano. Os casos tinham de ter sido hospitalizados pela primeira vez entre 1970 e 1987, o diagnóstico de DP idiopática não podia ter sido realizado há mais de 6 meses e os doentes não podiam ter sido medicados com levodopa antes do aparecimento dos sintomas. Após aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão foram seleccionados 178 casos. Para cada um dos casos foram seleccionados, a partir dos mesmos registos, 3 controlos, com igual idade e sexo que os casos. Deste modo, o estudo contou com a participação de 712 indivíduos. Para cada um dos participantes no estudo foram avaliadas as seguintes variáveis: hábitos tabágicos, diabetes, hipertensão arterial (HTA), doença cerebrovascular, doença cardiovascular, pressão arterial e níveis plasmáticos de glicose, colesterol, triglicéridos e lípidos totais. Após análise dos dados recolhidos constataram que o tabagismo, a diabetes e a HTA eram mais frequentes nos controlos. De entre a população com diabetes, mais de 97% dos casos apresentavam DM2. Para além disso, os níveis plasmáticos das variáveis indicadas acima também eram maiores nos controlos. A análise permitiu ainda concluir que a presença de diabetes ou de HTA e o tabagismo estavam significativamente associados à diminuição do risco de desenvolver DP idiopática. Este estudo constatou ainda que níveis mais altos de colesterol, triglicéridos e de lípidos totais estavam associados à redução significativa do risco de desenvolver DP idiopática. Deste modo, concluíram que os doentes com DP idiopática não tratada apresentavam menor prevalência de factores de risco vasculares, o que apoiava a ideia de que existia uma redução ampla da actividade simpática nos doentes com DP idiopática.

Powers et al., 2006 (20)

Powers et al (20) realizaram em estudo caso controlo com o objectivo de avaliar a associação da DP com a diabetes e outras condições médicas. Os casos foram seleccionados a partir da *Group Health Cooperative* (GHC), em Washington, e tinham de ter sido diagnosticados entre 1992 e 2005. Por outro lado, os controlos, seleccionados a partir da mesma fonte, não podiam ter história de DP ou de outras doenças neurológicas progressivas. Assim, o estudo contou

com a participação de 836 indivíduos, 352 casos e 484 controlos. Todos os participantes foram submetidos a um questionário, onde foram avaliadas diversas variáveis demográficas, a história médica, incluindo a presença de diabetes (apesar de não fazerem a distinção entre diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e DM2, afirmavam que mais de 90% dos doentes apresentavam DM2) e hábitos do estilo de vida, incluindo os hábitos tabágicos. Posteriormente, todos os indivíduos foram avaliados com o *Mini Mental State Examination* (MMSE), sendo que uma pontuação superior a 23 era necessária para o doente ser incluído no estudo. Ao fim de 3 anos foi realizada uma nova avaliação para avaliar o estado da DP dos casos e o estado dos controlos. Após análise dos dados recolhidos, verificou-se uma redução modesta do risco de desenvolver DP nos doentes com diabetes, sendo esta mais pronunciada no grupo do sexo masculino não fumador. Por outro lado, o estudo afirmava que o tabagismo diminuía o risco de desenvolver DP, enquanto aumentava o risco de desenvolver diabetes, pelo que os resultados encontrados poderiam ser explicados pelos hábitos tabágicos, uma vez que uma percentagem superior de participantes do sexo masculino em relação aos participantes do sexo feminino era fumador.

Simon et al., 2007 (21)

O artigo de Simon et al (21) propôs que os factores vasculares podiam modular a DP. Neste sentido, analisaram a associação entre dois grandes estudos de coorte prospectivos, com uma duração média de 22,9 anos no sexo feminino e de 12,6 anos no sexo masculino. Os participantes do estudo incluíram os participantes do *Nurses Health Study* (NHS) e participantes do *Health Professionals Seguimento Study* (HPFS). O NHS teve início em 1976 e contou com a participação de 121.700 enfermeiras, com idades compreendidas entre os 30 e os 55 anos. Neste estudo, os participantes preencheram formulários onde davam informação acerca da história da doença e de factores de risco associados ao estilo de vida. Por outro lado, o HPFS teve início em 1986 e contou com a participação de 51.529 profissionais de saúde do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 40 e os 75 anos. Neste estudo os participantes preencheram um formulário com informação semelhante à obtida no NHS. Em ambos os estudos os questionários foram preenchidos bianualmente para manter a informação sobre cada um dos participantes actualizada. A história de hipertensão, colesterol elevado e diabetes foi avaliada no início do estudo e, posteriormente, reavaliada a cada 2 anos, através de auto-reportagem. A questão acerca da DP foi introduzida em 1988 no HPFS e em 1994 no NHS. Posteriormente a questão foi novamente colocada a cada 2 anos. Sempre que um doente declarava um novo diagnóstico de DP, o médico neurologista responsável era contactado e completava o questionário, bem como confirmava a presença da doença. Durante o seguimento, foram identificados 530 casos de DP, 264 casos no sexo feminino, com idade média de diagnóstico aos 63,5 anos, e 266 casos no sexo masculino, com idade média de diagnóstico aos 69,7 anos. O risco de DP não estava associada com HTA, altos níveis de

colesterol ou diabetes, mesmo após ter sido realizado um ajuste para a idade e número de anos de tabagismo. De facto, verificaram uma diminuição ligeira do risco de desenvolver DP quando os valores de colesterol aumentavam, sendo esta associação mais forte no sexo feminino. Para além disso, os níveis plasmáticos de ácido úrico estavam inversamente associados com o risco de desenvolver DP, pelo que consideraram que em futuros estudos a uricemia deveria ser tida em linha de conta como possível factor de confundimento. Concluíram que não há associação entre DP e diabetes.

Hu et al., 2007 (22)

Hu et al (22) realizaram um estudo prospectivo de coorte, com o objectivo de avaliar se o diagnóstico de DM2 de base é um factor de risco para desenvolver DP. Foram utilizados 6 estudos populacionais transversais independentes em cinco áreas geográficas da Finlândia, em 1972, 1977, 1982, 1987, 1992 e 1997. Os participantes nestes estudos tinham idades compreendidas entre os 25 e os 64 anos, sendo que no estudo de 1997 também foram incluídos indivíduos com 65 a 74 anos. Os participantes que estavam envolvidos em mais do que um estudo só foram tidos em consideração no coorte do primeiro estudo. Após excluir os participantes que não reuniam as condições necessárias para fazer parte do estudo, foram seleccionados 51.552 participantes, 25.168 do sexo masculino e 26.384 do sexo feminino. Os dados relativos à presença de diabetes dependiam de auto-reportagem por parte dos participantes e de dois registos nacionais, sendo que os doentes que tinham a doença antes do primeiro estudo ficavam classificados como tendo diabetes de base (n=1098). Por outro lado, o diagnóstico de DP foi baseado nos registos da Instituição de Segurança Social Nacional. Para além destes dados, os participantes tiveram de responder a um questionário que avaliava a história médica, os factores socioeconómicos, o nível de actividade física, os hábitos tabágicos, o consumo de álcool, chá e cafeína e o nível de escolaridade. Durante um período médio de seguimento de 18 anos, um total de 633 participantes desenvolveu DP, sendo 324 do sexo masculino e 309 do sexo feminino, com idades médias ao diagnóstico de 64,3 e 65,8 anos, respectivamente. Após análise dos dados obtidos, o estudo concluiu que a DM2 estava associada a um aumento do risco de desenvolver DP, sendo esta associação independente das principais variáveis de confundimento, como hábitos tabágicos, consumo de café e álcool e IMC. Deste modo, o estudo concluiu que a DM2 é um factor de risco para desenvolver DP.

Arvanitakis et al., 2007 (23)

Arvanitakis et al (23) realizaram um estudo prospectivo, com o objectivo de avaliar a relação entre a diabetes e os sinais parkinsonianos. Para além disso, e uma vez que existe relação

entre diabetes e doença vascular e entre parkinsonismo e doença vascular, avaliaram se a presença de factores de risco vasculares seleccionados ou de determinadas condições associadas à doença vascular podiam explicar a relação entre a diabetes e os sinais parkinsónicos. Para tal, utilizaram os dados do *Rush Memory and Aging Project*, um estudo longitudinal em curso na altura, em Chicago, que estudava os factores de risco para condições neurológicas crónicas. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram seleccionados 1030 casos, 74,2% do sexo feminino, com idade média de 80,3 anos e com pontuação média no MMSE de 27,9. A presença de diabetes era identificada pela história de diagnóstico de diabetes ou pela prescrição de medicação anti-diabética. A presença de sinais parkinsónicos foi efectuada pela aplicação de uma versão modificada da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS). Por fim, os dados do *Rush Memory and Aging Project* permitiram recolher informação relevante sobre os factores de risco vasculares. A diabetes foi identificada em 140 dos participantes, sendo que 95 estavam sob terapêutica medicamentosa (72 anti-diabéticos orais (ADO), 11 insulina e 12 ADO e insulina). A presença de diabetes estava associada com um aumento dos sinais parkinsónicos. Esta associação não foi afectada pelo sexo ou pelo nível de escolaridade dos doentes. No entanto, a idade dos doentes afectou a associação. Assim, a associação mostrou-se mais forte nos doentes mais jovens. Para além disso, a presença da diabetes também estava associada a um aumento da severidade do distúrbio da marcha isoladamente, mas a sua presença não afectava os três restantes sinais parkinsónicos: bradicinesia, rigidez e tremor. No entanto, ao avaliar a associação tendo em conta os factores de risco vasculares, esta deixou de ser significativa. Deste modo, os resultados encontrados podiam ser explicados pela presença de factores de risco vascular, que fariam a ponte entre as duas doenças.

Becker et al., 2008 (24)

Becker et al (24) realizaram um estudo onde pretendiam comparar a prevalência da diabetes entre doentes com DP e sem DP e explorar o risco de desenvolver diabetes associado a um diagnóstico de DP. Para tal conduziram um estudo populacional em duas partes. A primeira parte tinha como objectivo avaliar a presença de diabetes em doentes com DP recentemente diagnosticada e compará-la com os doentes sem diagnóstico de DP, enquanto a segunda parte tinha como objectivo quantificar o risco de diabetes recentemente diagnosticada nos doentes com DP e compará-la com os doentes sem diagnóstico da doença, de modo a avaliar o risco da utilização de medicação anti-parkinsónica no desenvolvimento de diabetes. Neste sentido, utilizaram os dados da *U.K. - Based General Practice Research Database*, que continha informação clínica computadorizada, registada pelos médicos de clínica geral, de mais de 5 milhões de pessoas. Os participantes no estudo incluíram todos os doentes registados com idade igual ou superior a 40 anos, com diagnóstico registado de DP idiopática e com mais de três anos de história médica nos registos clínicos informatizados. Deste modo, foram incluídos

no estudo 7.274 participantes, 3.637 participantes com DP e 3.637 controlos, sendo 60% da população do sexo masculino e 90% dos casos de DP diagnosticados após os 60 anos de idade.

Os resultados demonstraram 291 casos de diabetes diagnosticados na população com DP e 308 casos diagnosticados na população sem DP, pelo que a prevalência de diabetes foi semelhante nas duas populações (8% e 8,5%, respectivamente). Por outro lado, durante o seguimento, 106 doentes desenvolveram DM2. Dos doentes que desenvolveram DM2, 33% tinham um diagnóstico prévio de DP e 67% não tinham história da doença. Assim, o risco de desenvolver diabetes era menor nos indivíduos com DP, sendo este risco inferior no sexo feminino. No entanto, estes resultados só se verificaram nos doentes que estavam sob terapia com levodopa. Por outro lado, nos doentes diagnosticados com DP que não estavam sob terapia com levodopa, o risco de desenvolver diabetes não se mostrou alterado. Os autores não conseguiram explicar esta associação, mas levantaram a hipótese da mesma se dever a um aumento da glicogenólise e inibição da utilização da glicose periférica causadas por este fármaco.

Driver et al., 2008 (25)

Driver et al (25) realizaram um estudo prospectivo com o objectivo de avaliar a relação entre DM2 e DP. Para tal utilizaram os dados do *Physician's Health Study*, que contou com a participação de 22.071 médicos do sexo masculino dos EUA, sem doenças major diagnosticadas e com idades compreendidas entre os 40 e os 84 anos. Todos os participantes com DP diagnosticada antes do início do estudo foram excluídos, bem como todos aqueles com diagnóstico de demência, com diagnóstico de diabetes antes dos 25 anos ou com informação em falta acerca do diagnóstico de diabetes ou dos hábitos tabágicos. Após aplicação destes critérios o estudo contou com 21.841 participantes. Os participantes auto-reportaram as doenças via questionário aplicado no início do estudo e posteriormente anualmente. No início do estudo, existiam 423 participantes com diabetes, mas ao longo de todo o estudo ficaram registados 1.987 casos. O questionário aplicado registou 556 casos de DP, após seguimento de 23,1 anos. Após análise, verificaram uma associação positiva entre DM2 e DP. Das possíveis variáveis de confundimento tidas em consideração no estudo, apenas o IMC alterou esta associação. De facto, doentes com IMC baixo e diabetes apresentavam um risco acrescido de desenvolver DP. No entanto, segundo estes autores, a DM2 não é considerada um factor de risco para a DP, já que o maior risco para desenvolver DP ocorreu entre os indivíduos com diabetes não complicada e de curta duração, ao invés daqueles que apresentavam doença de maior duração e severidade. Assim sendo, a associação positiva encontrada podia ser explicada por vieses, devido a uma maior monitorização dos casos em estudo, ou por mecanismos biológicos comuns subjacentes, sendo necessários mais estudos para descodificar esta associação.

D'Amelio et al., 2009 (26)

D'Amelio et al (26) realizaram um estudo caso controlo com o objectivo de avaliar a existência de uma associação directa ou inversa entre diabetes e DP. Os participantes do estudo foram recrutados no Departamento de Neurologia de Palermo, Itália. Os doentes incluídos no estudo possuíam diagnóstico de DP idiopática e diagnóstico de diabetes a preceder o diagnóstico de DP. Deste modo, foram incluídos no estudo 636 participantes, 318 casos (165 do sexo feminino e 153 do sexo masculino) e 318 controlos. Tanto os casos como os controlos foram avaliados pela aplicação de um questionário, onde ficou registada a presença ou ausência de diabetes, a medicação utilizada para o controlo da diabetes e outras variáveis consideradas de relevo. Outros dados de relevo incluíam a idade de início da diabetes e a idade de início da DP. A idade média para início da DP foi de 60,8 anos, com duração média da doença de 5,9 anos, sem variação significativa destes valores entre os dois sexos. O diagnóstico de diabetes antes do início da DP foi registado em 13 indivíduos com DP e em 31 controlos, sendo a idade média de diagnóstico, respectivamente, 53,5 anos e 53,9 anos. Concluíram que a frequência de diabetes era consistentemente mais baixa entre os doentes com DP quando comparados com os controlos. Assim, existia uma associação inversa entre DP e diabetes diagnosticada antes do início da DP.

Miyake et al., 2010 (27)

Miyake et al (27) realizaram um estudo de caso controlo com o objectivo de avaliar o risco de desenvolver DP nos indivíduos diagnosticados com hipercolesterolemia, HTA e diabetes. Para tal recrutaram participantes de 3 hospitais universitários e de 1 hospital nacional em Fuluoka, e de 3 hospitais universitários, 3 hospitais nacionais e 1 hospital municipal em Osaka, Kyoto e Wakayama, no Japão. Para serem elegíveis para o estudo os doentes tinham de ter sido diagnosticados com DP à menos de seis anos. De entre os 298 pacientes elegíveis, 250 aceitaram participar no estudo. Para além destes, foram contactados 528 potenciais controlos, dos quais 372 concordaram fazer parte do estudo. Assim, após exclusão dos indivíduos que não tinham toda a informação necessária para fazer parte do estudo, este contou com a participação de 617 participantes, 249 casos e 368 controlos. Os participantes do estudo responderam a dois questionários; o primeiro inquiria sobre o sexo, idade, hábitos tabágicos, educação, actividade física nos tempos livres e história de HTA, hipercolesterolemia e diabetes, enquanto o segundo correspondia a um questionário sobre a história dietética do participante no mês precedente. Após análise das respostas aos questionários, o estudo concluiu que existe uma associação inversa entre os factores de risco apresentados e o risco de desenvolver DP. Assim, existe uma associação inversa entre a presença de diabetes e o risco de desenvolver DP.

Schernhammer et al., 2011 (28)

Schernhammer et al (28) realizaram um estudo caso controlo com o objectivo de avaliar se a história de diabetes ou o uso de fármacos anti-diabéticos estava relacionada com o risco de desenvolver DP. Os participantes foram seleccionados através do Registo Hospitalar Dinamarquês. Foram identificados 82.140 indivíduos (13.695 com DP e 68.445 sem DP). Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão do estudo, foram seleccionados 1931 doentes diagnosticados com DP entre 2001 e 2006 e 9651 indivíduos controlo, que coincidiam em ano de nascimento e género. Para conhecer os fármacos empregues, tanto na diabetes como na DP, utilizaram a Base de Dados de Prescrição Dinamarquesa. Após análise dos dados foi possível concluir que o diagnóstico da diabetes aumentava o risco de desenvolver DP, em cerca de 36%, sendo esta associação mais forte no sexo feminino e nos doentes que desenvolveram DP precocemente (idade inferior a 60 anos ao diagnóstico). Por outro lado, o tratamento da diabetes aumentava o risco de desenvolver DP em 35%, sendo este risco superior com o uso de insulina em relação ao uso de ADO, mas semelhante em ambos os sexos. No sexo feminino, o tratamento com ADO aumentou mais o risco de desenvolver DP. Por outro lado, o uso de anti-diabéticos também se mostrou mais associado ao início de DP precoce.

Xu et al., 2011 (29)

Xu et al (29) realizaram um estudo prospectivo de coorte com o objectivo de avaliar a história de diabetes em relação ao risco de DP. Os participantes do estudo tinham de estar incluídos na base de dados de um de outros dois estudos, no *NIH-AARP Diet* ou no *Health study*, nos EUA. A partir destas bases de dados recolheu-se informação sobre o ano de diagnóstico da diabetes, sexo, idade, raça, educação, hábitos tabágicos, IMC, nível de actividade física, estado de saúde geral e diagnóstico de AVC, enfarte ou neoplasias dos participantes. Entre 2004 e 2006 foram enviados questionários para os participantes destes estudos, que pretendiam recolher informação sobre os estilos de vida e avaliar a ocorrência de doenças major, incluindo DP. Um total de 318.260 indivíduos responderam ao teste, tornando-se elegíveis para o estudo. Foi então enviado um segundo questionário a estes participantes, que permitiu reduzir os participantes a 288.662, 1565 casos e 287.097 controlos, que auto-reportaram se desenvolveram diabetes entre 1995 e 1996 e/ou se desenvolveram DP após 1995. O estudo não diferenciou DM2 e DM1; no entanto, acreditavam que a maioria dos doentes do estudo apresentava DM2. Um total de 1565 doentes, que desenvolveu diabetes após 1985, foi incluído no estudo, tendo sido concluído que entre os doentes com diabetes o risco de desenvolver DP aumentava em cerca de 40%. No entanto, este risco estava limitado aos doentes que já tinham diabetes há mais de 10 anos. O estudo adiantou ainda que os resultados encontrados podiam ser explicados pela existência de vias patogénicas comuns

subjacentes ou por a diabetes, e os factores inerentes a esta doença, constituírem factores de risco para desenvolver DP.

Palacios et al., 2011 (30)

Palacios et al (30) realizaram um estudo prospectivo com o objectivo de avaliar se a diabetes e factores antropométricos, como IMC de base e no início da idade adulta, variação de peso na idade adulta, perímetro abdominal e localização do ganho de peso, se relacionavam com o risco de desenvolver DP. Para tal utilizaram os dados do *CSP-II Nutrition cohort*, estabelecido em 1992, nos EUA, que contava com a participação de 184.190 indivíduos, 86.404 do sexo masculino e 97.786 do sexo feminino, sendo 97% de raça caucasiana. O primeiro questionário foi aplicado em 1982 e incluiu dados sobre a história médica, características do estilo de vida e hábitos dietéticos. Um segundo questionário foi colocado em 1997, com as mesmas questões do questionário de base e questões extra, de onde salientaram a adição da medição do perímetro abdominal. Por fim, em 2001, 2003 e 2005 foi realizado um último questionário, onde os doentes tinham de reportar se tinham sido diagnosticados com DP. Foram incluídos no estudo 147.096 participantes entre 1992 e 2005. Dos participantes iniciais, 1810 desenvolveram DP durante o período de seguimento; após exclusão dos doentes não elegíveis, foram seleccionados 656 casos incidentes, 420 do sexo masculino e 236 do sexo feminino, sendo a idade média de início da DP 71,9 anos e 71,2 anos, respectivamente. Concluíram que o IMC inicial e o IMC no início da idade adulta não influenciavam o risco de desenvolver DP. De facto, os indivíduos que ganharam uma quantidade razoável de peso após os 18 anos encontravam-se protegidos em relação aos indivíduos que ganharam pouco peso, não ganharam peso ou perderam peso, no que diz respeito a desenvolver DP. Do mesmo modo, o perímetro abdominal, a diabetes e a distribuição do peso não se relacionavam com o risco de desenvolver DP. De modo a contornar possíveis vieses, o estudo também estratificou o risco tendo em conta os hábitos tabágicos e possíveis diagnósticos não realizados de DP, sem que se verificassem alterações dos resultados.

Sun et al., 2012 (31)

Sun et al (31) realizaram um estudo de coorte retrospectivo, com o objectivo de avaliar a associação entre diabetes e o risco de DP. Para tal utilizaram os dados do Seguro Nacional de Saúde da Tailândia (NHI), de onde seleccionaram participantes com diagnóstico de diabetes, com idade igual ou superior a 20 anos (pretendiam minimizar o problema de não distinguirem DM2 e DM1), sem diagnóstico de DP antes de 1997 e sem diagnóstico de DP secundária. O estudo contou com a participação de 1.075.604 indivíduos, de entre os quais 603.416 doentes diabéticos e 472.188 indivíduos de controlo, que foram seguidos ao longo de um período de

nove anos. Após análise, concluíram que havia maior risco de desenvolver DP nos doentes com diabetes, sendo este risco maior no sexo feminino e em mais jovens.

Wahlqvist et al., 2012 (32)

Wahlqvist et al (32) realizaram um estudo de coorte na população tailandesa, que pretendia avaliar a associação entre DM2 e o uso dos ADO mais comuns (sulfonilureias e metformina) com o desenvolvimento de DP. Os participantes do estudo foram seleccionados a partir do NHI, tendo sido feito um seguimento entre 1996 e 2007. Dos 762.753 participantes iniciais, apenas 64.166 apresentavam DM2, de entre os quais 41.003 usavam um ADO e 23.163 não usavam nenhum ADO. A cada doente com diabetes fizeram corresponder um indivíduo controlo sem diabetes, com a mesma idade e do mesmo género. Após análise, foram comparadas as incidências de DP nos grupos sem diabetes, com diabetes e sem ADO, e com diabetes e ADO. Os doentes com DP só foram incluídos se o diagnóstico de DP tivesse sido realizado após o diagnóstico de DM2. Concluíram que a DM2 aumenta o risco de DP. Nos doentes a utilizar ADO este risco diminuía. O estudo concluiu ainda que nem todos os ADO diminuem o risco de desenvolver DP. Quando comparados com doentes com DM2 sem ADO, o uso de sulfonilureias aumentava o risco de DP, enquanto que o uso de metformina não afectava o risco de desenvolver DP. Por outro lado, se associarmos a sulfonilureia à metformina o risco de desenvolver DP deixava de estar aumentado.

Cereda et al., 2012 (16)

Cereda et al (16) realizaram um estudo caso controlo retrospectivo, em Milão, com o objectivo de avaliar se a diabetes pré-existente contribuía para a severidade dos sintomas da DP e para a sua progressão. Para tal usaram a Base de Dados do Instituto de Parkinson, de onde recolheram informação demográfica, informação médica, informação sobre os estilos de vida e informação relacionada com DP. Inicialmente todos os doentes com diagnóstico de DP idiopática eram elegíveis. Após aplicação dos critérios de exclusão foram incluídos 1510 indivíduos no estudo, que foram reportados ao Instituto ao longo de um período de 3 anos. De entre estes, o diagnóstico de DP idiopática foi confirmado em apenas 851 indivíduos. O desenvolvimento de DM2 foi avaliado através da aplicação de questionários e confirmado através de entrevista directa, sendo que só existia história completa da doença em 783 indivíduos. O estudo final contou com a participação de 178 indivíduos, 89 casos com DM2 e 89 controlos. A prevalência de doentes com DM2 que mais tarde desenvolveu DP foi de 11,4%. Concluíram que a diabetes constitui um factor de risco para sintomas mais severos de DP, necessitando de maiores doses de levodopa para controlar os sintomas. A evidência parecia

ser mais forte nos doentes com cursos mais curtos da DP. Assim, inferiram que a diabetes é um factor de risco da DP e que possui um papel na sua etiopatogénese.

Tabela I: Resumo das principais características dos estudos.

Publicações	Coorte (País)	Seguimento (Anos)	Critérios de inclusão	Variáveis de ajuste	Potenciais variáveis de confundimento	Conclusões
Leibson et al. 2016 (18)	394 - 197 casos e 197 controlos. (EUA)		Diagnóstico realizado entre 1976-1995. Registo com código de DP ou condição tipo DP. Doentes que não apresentavam outras causas secundárias de parkinsonismo. Doentes sem documentação de não responsividade à levodopa em combinação com carbidopa. Doentes sem sinais de envolvimento proeminente ou prematuro, até 1 ano após o diagnóstico, do sistema nervoso.	Nenhuma.	A presença de outras doenças neurológicas não foi considerada critério de exclusão. O IMC não foi considerado uma possível variável de confundimento. Amostra pequena. Viés de detecção.	Não existe associação entre DP e diabetes.

Tabela I: Resumo das principais características dos estudos (Continuação).

Publicações	Coorte (País)	Seguimento (Anos)	Critérios de inclusão	Variáveis de ajuste	Potenciais variáveis de confundimento	Conclusões
Scigliano et al., 2006 (19)	690 - 157 casos e 533 controlos (Itália)		Doentes hospitalizados pela primeira vez no Departamento Neurológico do Hospital Besta entre 1970-1987; DP diagnosticada < 6 meses após admissão; Doentes sem tratamento prévio com levodopa; Doentes sem DP atípico; Doentes sem DP secundário.	Idade; Sexo.	Os controlos foram recolhidos em ambiente hospitalar, pelo que provavelmente existia maior prevalência de factores de risco vasculares; O IMC não foi incluído nas variáveis analisadas, apesar de ser semelhante em ambos os grupos.	A diabetes diminui o risco de desenvolver DP idiopática.
Powers et al., 2006 (20)	836 - 352 casos e 484 controlos (EUA)	3	Dois dos quatro sinais cardinais de DP; Sem terapêutica com fenotiazidas, haloperidol ou metoclopramida nos 12 meses antes do início dos sintomas; Doentes sem história de eventos cerebrovasculares e sem DP secundário.	Idade; Etnia; Educação; História tabágica.	Auto-reportagem; O IMC não foi incluído nas variáveis analisadas.	Redução do risco de desenvolver DP nos doentes com diabetes. Esta redução foi superior no grupo do sexo masculino não fumador.

Tabela I: Resumo das principais características dos estudos (Continuação).

Publicações	Coorte (País)	Seguimento (Anos)	Critérios de inclusão	Variáveis de ajuste	Potenciais variáveis de confundimento	Conclusões
Simon et al., 2007 (21)	173.229 (EUA)	12,6 - 22,9	Doentes que participaram no NHS e no HPFS; Doentes sem história de AVC; Doentes sem história de DP.	Idade; Sexo; História tabágica; IMC; Consumo de cafeína; Consumo de álcool; Uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINE's); Exercício; Consumo energético total; Uso de anti-dislipidémicos ou anti-hipertensores.	Auto-reportagem.	O risco de DP não estava associado com a diabetes.
Hu et al., 2007 (22)	51.552 (Finlândia)	18,0	Doentes com 25-74 anos; Doentes sem DP aquando do início do estudo.	Idade; Sexo; História tabágica; IMC; Consumo de álcool; Consumo de café e chá; Educação; Actividade física; Pressão arterial sistólica; Colesterol total.	Auto-reportagem; Viés de vigilância; Alguns casos de DP podem não ter sido devidamente identificados.	A DM2 estava associada a um maior risco de desenvolver DP, tendo sido considerada um factor de risco para esta doença.

Tabela 1: Resumo das principais características dos estudos (Continuação).

Publicações	Coorte (País)	Seguimento (Anos)	Critérios de inclusão	Variáveis de ajuste	Potenciais variáveis de confundimento	Conclusões
Arvanitakis et al., 2007 (23)	1030 (EUA)		Doentes no <i>Rush Memory and Aging Project</i> ; Doentes sem diagnóstico de DP ou demência aquando do início do estudo.	Neuropatia sensorial periférica dos membros inferiores; Tabagismo; História de AVC, Enfarte Agudo do Miocárdio, Insuficiência Cardíaca Congestiva e claudicação; HTA; IMC; Idade; Sexo; Nível de escolaridade.	Identificação da diabetes e dos factores de risco vascular sem ser com exames laboratoriais - Viés de detecção.	A presença de diabetes estava associada com um aumento dos sinais parkinsonianos - associação mais forte nos doentes mais jovens. A presença da diabetes também estava associadaa um aumento da severidade do distúrbio da marcha.
Becker et al., 2008 (24)	7274 - 3637 casos e 3637 controlos (UK)	9	Doentes registados no GPRD; Doentes sem DM antes do diagnóstico de DP; Doentes sem cancro e sem HIV; Doentes sem história de alcoolismo ou abuso de drogas.	Idade; Sexo; Peso; Altura; Diagnósticos prévios (HTA, Hiperlipidemia; Doença cardíaca isquémica); Medicação (β -bloqueantes (BB), Diuréticos, Esteróides sistémicos); Hábitos tabágicos.	Duração das doenças; Viés de detecção.	O risco de desenvolver diabetes é inferior nos doentes com DP medicados com levodopa. Este risco é inferior no sexo feminino.

Tabela I: Resumo das principais características dos estudos (Continuação).

Publicações	Coorte (País)	Seguimento (Anos)	Critérios de inclusão	Variáveis de ajuste	Potenciais variáveis de confundimento	Conclusões
Driver et al., 2008 (25)	21.841 (EUA)	23,1	Médicos dos EUA; Idade: 40 - 84 anos; Sem doenças major; Sem DP antes do início do estudo; Sem demência antes ou no mesmo ano do diagnóstico da DP; Sem diabetes antes dos 25 anos; Sem doença vascular; Informação sobre diabetes e tabagismo disponível.	Idade; História tabágica; Álcool; IMC; Actividade física; HTA; Hipercolesterolemia.	Viés de detecção; O desenvolvimento da DP influenciava o risco de diabetes, já que as células dopaminérgicas ajudam a aumentar o apetite quando os níveis de glicose estão baixos.	Associação positiva entre DM2 e DP.

Tabela I: Resumo das principais características dos estudos (Continuação).

Publicações	Coorte (País)	Seguimento (Anos)	Critérios de inclusão	Variáveis de ajuste	Potenciais variáveis de confundimento	Conclusões
D'Amelio et al., 2009 (26)	636 - 318 casos e 318 controlos (Itália)		Doentes do Departamento de Neurologia de Palermo; Doentes sem causas possíveis de DP secundário; Doentes sem alterações cognitivas e sem sinais nerológicos no primeiro ano após o início da doença; Resultado no MMSE igual ou superior a 24.	Idade; Género; IMC; Nível de escolaridade; Hábitos tabágicos; Consumo de álcool; Consumo de cafeína.	Auto-reportagem.	Associação inversa entre DP e diabetes diagnosticada antes do início da DP.

Tabela I: Resumo das principais características dos estudos (Continuação).

Artigo	Coorte (País)	Seguimento (Anos)	Critérios de inclusão	Variáveis de ajuste	Potenciais variáveis de confundimento	Conclusões
Miyake et al., 2010 (27)	617 - 249 casos e 368 controles (Japão)		Doentes de um dos onze hospitais colaborantes, situados em Kyushu, Osaka, Kyoto ou Wakayama; Doentes com doença há 6 anos ou menos, diagnosticados entre 1 de Abril de 2006 e 31 de Março de 2008.	Sexo; Idade; Hábitos tabágicos; Educação; Exercício; HTA; Hipercolesterolemia; DM; Dieta.	Residência; Anos de tabagismo; Anos de educação; Exercício; IMC; Colesterol; Vitamina E; Álcool; Café; Índice glicémico.	Associação inversa entre o diagnóstico de diabetes e o risco de desenvolver DP.

Tabela I: Resumo das principais características dos estudos (Continuação).

Publicações	Coorte (País)	Seguimento (Anos)	Critérios de inclusão	Variáveis de ajuste	Potenciais variáveis de confundimento	Conclusões
Schernhammer et al., 2011 (28)	11.582 - 1931 casos e 9651 controlos (Dinamarca)		Doentes incluídos nos registos do Hospital Dinamarquês e na base de dados de prescrição Dinamarquesa; Número de registo populacional válido; Idade superior a 35 anos, aquando do diagnóstico de DP; Não podiam ter emigrado para fora do país; Diagnóstico de DP após 2001; Doentes com DP que estavam a fazer medicação; Doentes sem demência.	Idade; Sexo; DPOC.	Só os doentes registados com um diagnóstico inicial de DP é que foram incluídos no estudo, o que diminuiu a presença de outros factores de risco vasculares; O IMC não foi incluído como potencial viés.	A diabetes aumentava o risco de desenvolver DP em 36%, sendo esta associação mais forte no sexo feminino e nos doentes que desenvolveram DP precocemente. O tratamento da diabetes aumentava o risco de desenvolver DP em 35%, sendo este risco superior com o uso de insulina. O uso de anti-diabéticos também se mostrou mais associado ao início de DP precoce.

Tabela I: Resumo das principais características dos estudos (Continuação).

Publicações	Coorte (País)	Seguimento (Anos)	Critérios de inclusão	Variáveis de ajuste	Potenciais variáveis de confundimento	Conclusões
Xu et al., 2011 (29)	288.662 (EUA)	15	Doentes sem diagnóstico de DP antes de 1995; Doentes com informação sobre o estado da diabetes no início do estudo.	Idade; Sexo; Raça; IMC; Exercício físico; HTA; Colesterolemia.	Auto-reportagem dos dados da diabetes; Só os que responderam ao questionário de seguimento foram incluídos; Viés de detecção da DP.	O diagnóstico de diabetes, há mais de 10 anos, aumentava o risco de desenvolver DP em 40%.
Palacios et al., 2011 (30)	184.190 (EUA)	14	Doentes do grupo de estudo 1982 CPS II <i>mortality cohort</i> ; Doentes sem sintomas ou diagnóstico de DP no início; Doentes tiveram de reportar as variáveis analisadas no questionário; IMC \geq 18,5.	Idade; Género; Hábitos tabágicos; Consumo de álcool; Consumo de cafeína; Consumo de calorias; Consumo de produtos lácteos; Exposição a pesticidas; Nível de escolaridade; Exercício físico.	Auto-reportagem.	A diabetes não estava associada ao risco de desenvolver DP.

Tabela I: Resumo das principais características dos estudos (Continuação).

Publicações	Coorte (País)	Seguimento (Anos)	Crítérios de inclusão	Variáveis de ajuste	Potenciais variáveis de confundimento	Conclusões
Sun et al., 2012 (31)	1.075.604 - 603.416 casos e 472.188 controlos (Tailândia)	9	Doentes com diabetes, cujo diagnóstico foi realizado em 2000; Doentes sem diagnóstico de DP ou DP secundário antes de 1997; Idade superior ou igual a 20 anos.	Idade; Sexo; Área geográfica; Urbanização; Comorbilidades (HTA, Hiperlipidemia, Doenças cardiovasculares (DCV)).	Não diferencia DM1 e DM2; Exposição ocupacional e ambiental; Estilos de vida.	Maior risco de desenvolver DP nos doentes com diabetes, sendo este risco maior em doentes femininos e mais jovens.
Wahlqvist et al., 2012 (32)	702.753 (Tailândia)	9	Registados como beneficiários do NHI em 2000.	Idade; Sexo.	Classificação errónea dos doentes com DP; Diferenças geográficas; Duração das doenças.	A DM2 aumentava o risco de DP. A terapêutica com ADO diminuiu o risco. As sulfonilureias aumentavam o risco de DP, mas a metformina não afectava o risco. Verificaram que o risco deixava de estar aumentado na administração conjunta dos fármacos.

Tabela 1: Resumo das principais características dos estudos (Continuação).

Publicações	Coorte (País)	Seguimento (Anos)	Critérios de inclusão	Variáveis de ajuste	Potenciais variáveis de confundimento	Conclusões
Cereda et al., 2012 (16)	1510 (Itália)	3	DP de novo; Doentes sem paralisia supranuclear progressiva, ou atrofia multististémica ou demência antes do diagnóstico de DP; MMSE ≥ 25 ; Doentes sem sintomas de início agudo, ou lesão cefálica repetitiva ou história de encefalite; Doentes que não usam agentes neurolépticos; Doentes sem DP vascular; Doentes sem diabetes antes do diagnóstico de DP.	Idade; Sexo; Nível educacional; Peso; Altura; IMC; Doenças prévias; Hábitos tabágicos; Exercício físico; Exposição a hidrocarbonetos; Duração da DP.	Uso de drogas anti-dislipidémicas; Duração da diabetes pré-existente; Taxa de mortalidade entre os doentes diabéticos (viés de sobrevivência); Desenho do estudo; Auto-reportagem; Terapêuticas efectuadas para as comorbilidades.	A diabetes constitui um factor de risco para sintomas mais severos de DP, necessitando de maiores doses de levodopa para controlar os sintomas. A evidência parecia ser mais forte nos doentes com cursos mais curtos da DP.

Abreviaturas: ADO: Anti-diabéticos orais; AINE's: Anti-inflamatórios não esteróides; AVC: Acidente vascular cerebral; BB: Beta-bloqueantes; DCV: Doença cardiovascular; DM: Diabetes mellitus; DM1: Diabetes mellitus tipo 1; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; DP: Doença de Parkinson; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crónica; EUA: Estados Unidos da América; GPRD: *General Practice Research Database*; HbA1C: Hemoglobina glicosilada; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; HTA: Hipertensão arterial; IMC: Índice de massa corporal; MMSE: Mini-Exame do estado mental; NHI: Seguro Nacional de Saúde; NHS: Serviço Nacional de Saúde; PAS: Pressão arterial sistólica.

3.2. Meta-análise

Cereda et al., 2011 (33)

Cereda et al (33) realizaram uma meta-análise e revisão sistemática da literatura com o objectivo de avaliar a existência de uma associação entre diabetes pré-existente e DP. Os autores identificaram 11 estudos que foram incluídos na revisão sistemática (18-22, 24-29). No caso dos estudos prospectivos, dois avaliaram a relação entre DM1 e DM2 e o risco de desenvolver DP, com mais de 90% dos casos identificados como DM2, enquanto outros dois avaliaram a relação entre DM2 e o risco de desenvolver DP. Nestes o risco para desenvolver DP aumentou, com pouca variação atribuída à heterogeneidade dos estudos. Como as doenças cerebrovasculares e coronárias faziam parte dos factores de risco vasculares para desenvolver DP secundária, foi realizada uma segunda análise na qual os participantes com estas comorbidades foram excluídos. Após esta segunda análise a associação manteve-se significativa. Por fim, foi conduzida uma análise de sensibilidade que tinha em consideração se a diabetes estava presente desde o início do estudo ou se apareceu no decorrer do mesmo. Neste caso, o risco relativo (RR) para a diabetes presente desde o início do estudo foi de 1,38 (sem significado estatístico), mas para a diabetes que apareceu no decorrer do estudo o RR foi de 1,21 (mais próximo de um valor com significado estatístico). No caso dos estudos caso-controlo, metade concluíram que a diabetes estava inversamente associada com o risco de desenvolver DP, sendo que num dos estudos esta associação era significativa, enquanto que noutra existia uma tendência para um menor número de casos de diabetes entre os doentes com DP. Apenas o estudo conduzido por Becker et al. (24) e o estudo conduzido por Schernhammer et al. (28) constataram que entre os casos a prevalência de diabetes era igual ou superior à dos controlos. Após comparação com os controlos e ajustamento dos resultados para a variável IMC, os estudos caso-controlo concluíram que não existia associação entre a diabetes e DP. No entanto, após análise conjunta de todos os dados recolhidos, a meta-análise concluiu que a diabetes é um factor de risco para a DP (33).

4. Discussão

Uma das dificuldades encontradas durante a pesquisa da bibliografia foi encontrar estudos que relacionassem apenas as situações clínicas DM2 e DP. Alguns dos estudos seleccionados não fazem a distinção entre DM1 e DM2; no entanto, em todos eles referem que a maioria dos doentes apresentam diagnóstico de DM2, pelo que decidi a sua inclusão nesta revisão bibliográfica. Após analisar os estudos epidemiológicos seleccionados foi possível constatar que dos 16 estudos originais (16, 18-32) realizados até à data da pesquisa dos artigos, 12 estudos demonstraram uma associação entre diabetes e a DP (16, 19-20, 22, 24-29, 31-32), enquanto que 4 estudos não demonstraram esta associação (18, 21, 23, 30).

Dentro dos 12 artigos que encontraram uma associação entre as duas doenças é importante salientar que os objectivos propostos eram distintos. Em 10 estudos o ponto de partida da população em estudo era a presença de diabetes e verificar como é que esta doença afectava a DP (17, 20-21, 23, 26-30, 32). Dentro destes, verificou-se que a diabetes aumenta o risco de desenvolver DP em 7 estudos (16, 22, 25, 28-29, 31-32), enquanto que nos restantes 4 estudos a presença de diabetes estava associada a diminuição do risco de desenvolver DP (19-20, 26-27). Os outros 2 estudos partem de uma base populacional com DP e avaliam o risco de desenvolver diabetes nestas situações (18, 24). Num destes estudos o risco de desenvolver diabetes estava diminuído (24), enquanto no outro não se encontrou associação entre as duas doenças (18). Assim, 7 estudos verificaram uma associação directa entre as duas doenças (16, 22, 25, 28-29, 31-32), enquanto 5 estudos verificaram uma associação inversa (19-20, 24, 26-27) (Figura 1).

A meta-análise realizada por Cereda et al., 2011 (33), concluiu que existe uma associação entre as duas doenças, sendo a diabetes um potencial factor de risco para DP.

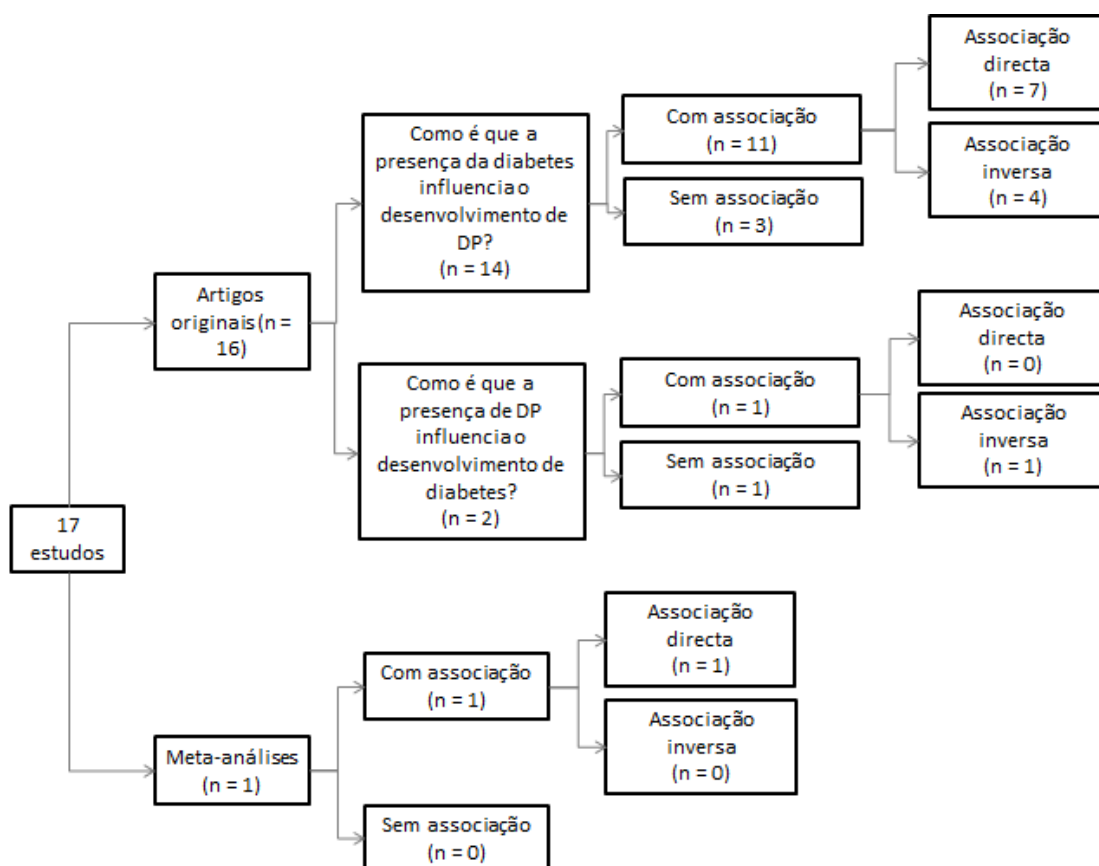


Figura 1: Resumo das principais características dos estudos. Foram seleccionados 17 artigos, 16 estudos originais e 1 meta-análise. Dentro dos estudos originais: 12 estudos encontraram uma associação positiva entre DP e diabetes. Destes, 7 estudos encontraram uma associação directa, enquanto 5 estudos encontraram uma associação inversa. Os restantes 4 estudos originais não encontraram associação entre as duas doenças. A meta-análise encontrou uma associação directa entre diabetes e DP.

Podemos concluir que o tema acerca da associação entre DM2 e DP continua a ser controverso. Neste sentido penso que é importante avançar algumas explicações biológicas que parecem favorecer uma associação entre as duas doenças.

Nos pontos seguintes são apresentadas algumas teorias que pretendem explicar os possíveis mecanismos patofisiológicos subjacentes às duas doenças, por forma a compreendermos melhor quer a DM2 quer a DP.

4.1. Factores genéticos

De acordo com um estudo *Genome-wide association study*, sabe-se que 5% a 10% do risco de DP e de DM2 se deve a factores genéticos (34, 35).

No estudo realizado por Chung et al. (36), foram seleccionados os seguintes genes para avaliar a associação entre DP e DM2: CDC123, CDKAL1, CDKN2B, FTO, GLIS3, HHEX, IGF2BP2, KCNJ11, KCNQ1, SLC30A8 e TCF7L2. De entre os genes apresentados constatou-se que existia uma associação modesta entre o CDC123 SNP rs11257655 e os CDKN2B SNPs rs2383208, rs10965250 e rs10811661 e o desenvolvimento de DP. No entanto, estas associações não se verificaram após a correcção de Bonferroni, pelo que se concluiu que os *loci* do genoma significativos para desenvolver DM2 não tinham um papel significativo no desenvolvimento de DP (36).

Por outro lado, um outro estudo, ao explorar diferentes bases de dados, tais como a *DisGeNET*, a interface *DGA* e *iCTNet*, constatou que existem 84 genes partilhados entre as duas doenças, sendo os mais significativos AKT1, IGF1, TP53, HNF4, PDX1, SLC2A4, ABCC8, TNF e IL6. A análise destes genes permitiu ainda chegar à conclusão de que as principais vias representadas na patogénese da doença são as do processamento biossintético de óxido nítrico, do processamento metabólico de hidratos de carbono e de lípidos, da secreção de insulina e da regulação da glicose e da inflamação (35).

Por fim, ao utilizar uma rede integrada, o estudo realizado por Santiago et al. (34), verificou a existência de 23 *loci* associados com o risco de desenvolver DP, 886 genes associados a DP confirmada e 43 genes associados a DM2; foram ainda identificados 1705 genes vizinhos, que poderiam estar associados com ambas as doenças. Posteriormente, uma análise biológica e funcional dos genes referidos identificou vias que explicam a associação entre as duas doenças, relacionadas com a proteína cinase C, com a sinalização do factor de crescimento nervoso, com a sinalização da resposta imunitária, com a proteína cinase activada por mitógenos, com a sinalização lipídica, com a sinalização do receptor de insulina e com a resposta à insulina, que poderiam estar na base do desenvolvimento de DP associado à DM2. O estudo ainda tentou traduzir os resultados encontrados em conclusões que pudessem ser aplicadas mais facilmente na prática. Como tal, iniciou uma avaliação da aplicabilidade da proteína precursora da amilóide como potencial biomarcador da DP. Após análise dos dados obtidos, concluiu que esta proteína se encontrava aumentada em indivíduos com DP, fazendo o diagnóstico da doença com uma precisão de 80%. Apesar de tudo o que foi descoberto, ainda não são conhecidos os mecanismos através dos quais cada uma destas vias aumenta a susceptibilidade para desenvolver DP, devendo ser realizadas mais investigações neste sentido (34).

4.2. Via Parkina-PARIS-PGC-1 α

A PARL, uma protease romboide mitocondrial dos mamíferos, que regula a remodelação das cristas mitocondriais e a secreção de citocromo c durante a apoptose, tem um papel antiapoptótico. Esta proteína liga-se ao Hax1, originando o complexo PARL-Hax1, que recruta a proteína Omi. O complexo PARL-Hax-1 cliva a proteína Omi, impedindo a sua acção proteolítica, o que leva a uma supressão da apoptose. A diminuição dos níveis de PARL, que ocorre nos doentes com DM2, faz com que o processo descrito anteriormente não ocorra. Deste modo, há uma maior propensão para a apoptose, que é um factor contributivo para a morte neuronal (37).

Por outro lado, a PARL também tem um papel significativo na mitofagia, o que, por sua vez, também contribui para o desenvolvimento de DP. Através de diversos estudos compreendeu-se que a PINK1 é um substrato da PARL (37). A PINK1 localiza-se nas mitocôndrias, enquanto a Parkina reside no citosol (38). Estudos em *Drosophila* revelaram que as duas proteínas fazem parte da mesma via, essencial para manter a viabilidade mitocondrial (38). A PARL é responsável por clivar a PINK1 no local A103, dando origem a um fragmento com 60kd. Ocorre então uma segunda clivagem no mesmo local, que origina um fragmento com 52kd, que é transportado para o citoplasma, por mecanismos ainda não totalmente conhecidos, onde é degradado com recurso a proteassomas (37). É esta clivagem da PINK1 que é essencial para o recrutamento da Parkina, aquando de danos mitocondriais, de modo a iniciar a mitofagia (37, 38). Assim, em condições normais, a PINK1 é responsável por recrutar Parkina para as mitocôndrias, de modo a iniciar a autofagia das mesmas, através de alterações no potencial de membrana (37, 38). Para além disso, a Parkina ubiquitinizada promove a degradação proteossómica da PARIS, uma proteína que se encontra associada à DP. Como a PARIS inibe a expressão da PGC-1 α , a degradação da PARIS, promove a sua expressão, e consequentemente, a biogénese de novas mitocôndrias (37, 39). Nos doentes com DM2 ocorre uma alteração da regulação proteica, sobretudo a nível das mitocôndrias, sendo a principal proteína afectada a Parkina (37). Os níveis desta proteína encontram-se diminuídos, na substância nigra, no estriado e no córtex cerebral (37). Deste modo, não ocorre mitofagia das mitocôndrias danificadas, que se começam a acumular a nível neuronal (37, 39). Por outro lado, os substratos desta proteína, AIMP2, FBP1 e PARIS, considerados substratos patogénicos, encontram-se aumentados, mas apenas a nível da substância nigra, o que sugere que existem mecanismos regionais específicos que promovem a ubiquitinação da Parkina (37). A acumulação da PARIS leva posteriormente à inibição da expressão de PGC-1 α ao nível da substância nigra, que não permite que ocorra síntese de novas mitocôndrias. Em conjunto, estes factores culminam no desenvolvimento da patogénese do DP, com diminuição dos níveis de dopamina (37, 39) (Figura 2).

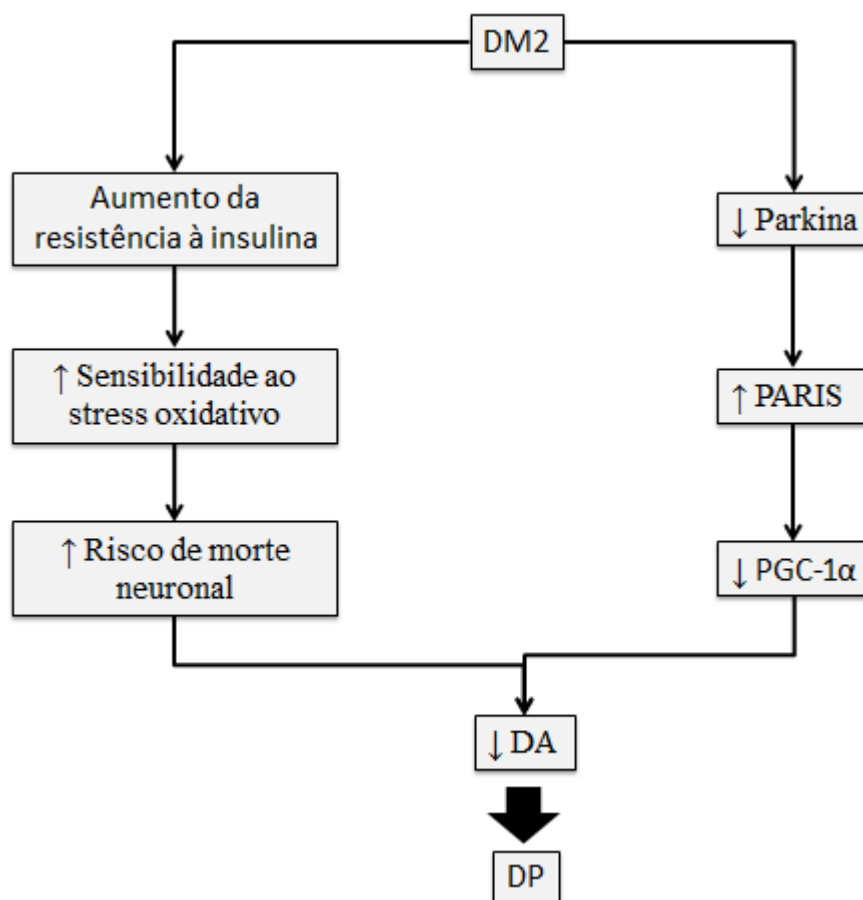


Figura 2: Via Parkina-PARIS-PGC-1 α . A DM2 promove a perda de neurónios dopaminérgicos por duas vias. Por um lado, promove um estado de resistência à acção da insulina, que aumenta a sensibilidade ao stress oxidativo, aumentando o risco de morte neuronal. Por outro lado, os níveis neuronais de Parkina encontram-se diminuídos a nível cerebral, pelo que esta não pode ser recrutada para iniciar a mitofagia de mitocôndrias danificadas. Para além disso, a PARIS, um dos substratos da Parkina, patogénica para o tecido cerebral, vai começar a aumentar, levando à inibição da expressão de PGC-1 α , o que não permite a síntese de novas proteínas. Deste modo, ambas as vias promovem o desenvolvimento de DP. Abreviaturas: DA: Dopamina; DM2- Diabetes mellitus tipo 2; DP: Doença de Parkinson; PGC-1 α - Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha.

Assim, a redução da expressão de PARL, a que assistimos na presença de DM2, está associada a uma diminuição dos níveis de massa mitocondrial, a uma diminuição da actividade mitocondrial e a alterações na sinalização da insulina, pelo que se correlaciona com o desenvolvimento de resistência à insulina e, conseqüentemente, com o desenvolvimento de DP (40).

Por outro lado, a DM2 está associada a um aumento da resistência à insulina, tendo sido demonstrado que este aumento da resistência provoca um aumento da sensibilidade das células ao stress oxidativo. No caso particular das células neuronais, este factor torna-as mais susceptíveis à morte celular (37).

As duas vias anteriormente referidas, promovem a perda de células dopaminérgicas, promovendo o desenvolvimento de DP (37, 38, 40).

4.3. Via Metilglioxal-Salsolinol

A DM2 promove o aumento de metilglioxal, um composto tóxico, que possui grupos de aminoácidos capazes de formar ligações cruzadas com proteínas, que formam produtos finais de glicação avançada, tais como os corpos de Lewis. Por outro lado, o metilglioxal causa danos directos nos neurónios, na medida em que promove o stress oxidativo através da inibição da respiração mitocondrial e do aumento da produção de espécies reactivas de oxigénio (ROS) (41). A presença de metilglioxal promove a expressão quer do transportador de dopamina quer de tirosina hidroxilase. A tirosina hidroxilase é a precursora da dopamina, que origina DOPAC, pela acção da monoamina oxidase. Sendo a expressão de tirosina hidroxilase aumentada pelo metilglioxal, os níveis dos seus metabolitos também se encontram aumentados, por aumento da via. Na medida em que tanto a tirosina hidroxilase como a monoamina oxidase contribuem para o aumento de ROS, contribuem igualmente para o aumento do stress oxidativo a que os neurónios nigroestriados estão sujeitos (Figura 3). Para além disso, um dos metabolitos da dopamina, o salsolinol, uma neurotoxina endógena, produto da dopamina e do acetaldeído, aumenta como consequência do que foi dito anteriormente (41). Esta neurotoxina inibe o complexo I da cadeia de transporte de electrões, promovendo um maior nível de stress oxidativo. Em conjunto, estes factores promovem o aumento da produção de ROS que é essencial para a perda de mais neurónios dopaminérgicos, sobretudo ao nível da substância nigra e do córtex pré-frontal de doentes com DP (35, 41, 42).

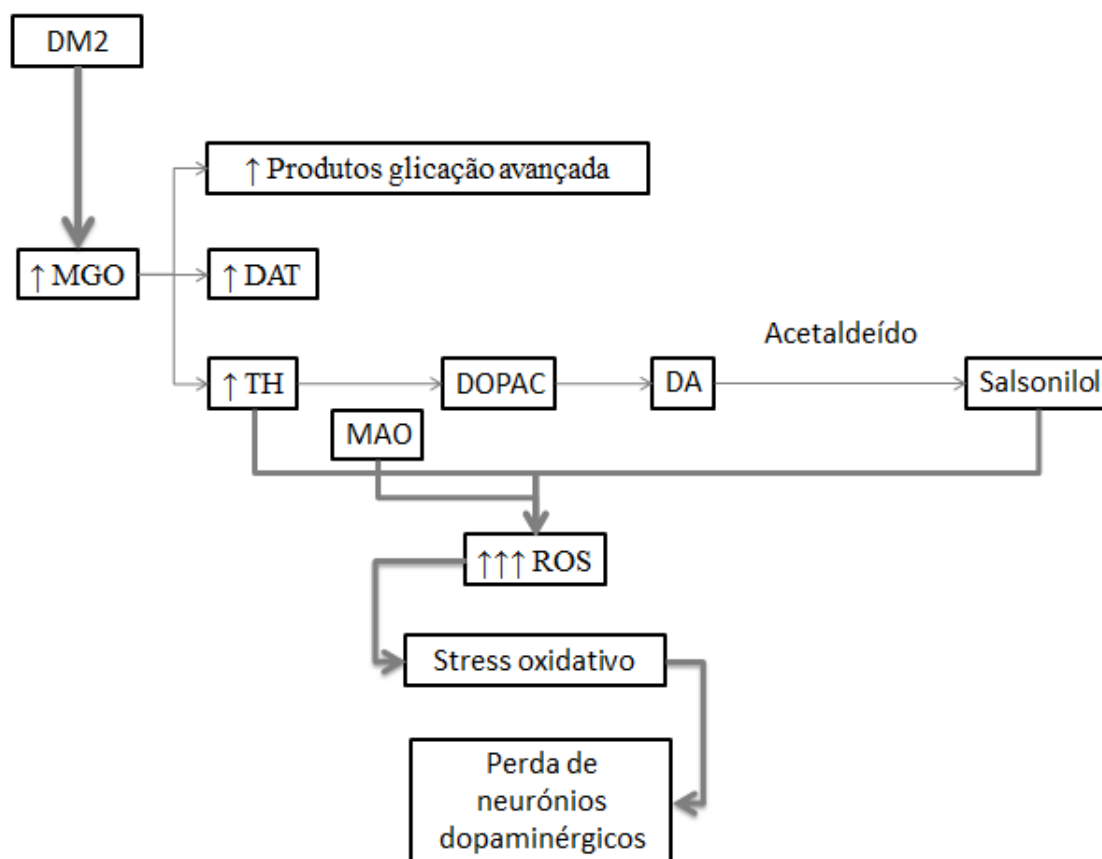


Figura 3: Via Metilglioxal-Salsolinol. A DM2 contribui para o aumento da MGO, um composto tóxico cerebral. A acumulação desta toxina promove o aparecimento de danos cerebrais na medida em que inibe a respiração mitocondrial, com conseqüente acumulação de ROS. Para além disso, promove a expressão do DAT e da TH. A TH é um precursor da DA, encontrando-se, nestas condições, a via que origina DA aumentada. Como muitos dos intervenientes nesta via aumentam os níveis de ROS, a via contribui para o aumento dos níveis de stress oxidativo a que os neurónios nigroestriatais estão sujeitos. Assim, o aumento da MGO associado à DM2 contribui para a perda de neurónios dopaminérgicos e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de DP. Abreviaturas: DA- Dopamina; DAT- Transportador de dopamina; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; DOPAC- Ácido 3,4-di-hidroxifenilacético; MAO- Monoamina oxidase; MGO- Metilglioxal; ROS- Espécies reactivas de oxigénio; TH- Tirosina Hidroxilase.

Podemos assim concluir que as células estão sujeitas a um grande aumento do stress oxidativo, que é demonstrado indirectamente pelo aumento dos níveis celulares de malondialdeído, um composto orgânico que ocorre naturalmente como marcador deste stress (41).

É este grande stress oxidativo a que as células estão sujeitas que vai levar ao desenvolvimento e progressão da DP, já que as ROS promovem a formação de radicais livres e a glicação (41).

O estudo realizado por Serra et al. (43) também corrobora o que foi dito anteriormente. Neste estudo, que pretendia avaliar a associação entre AD, DP, doenças vasculares e diabetes com stress oxidativo e/ou danos oxidativos, concluiu-se que as variáveis estão relacionadas. De facto, verificou-se um grande aumento das substâncias reactivas ao ácido tiobarbitúrico, que aumentam no ser humano quando há aumento do stress oxidativo, em resposta ao maior nível de hidroperóxidos. Por outro lado, o potencial antioxidante reactivo total e a dismutase superoxidase encontravam-se notavelmente diminuídos. Assim, foi possível concluir que o stress oxidativo promove o desenvolvimento das doenças neurodegenerativas referidas anteriormente (43).

Por fim, a dismutase superoxidase 2 é uma enzima mitocondrial essencial para a protecção contra o stress oxidativo, já que participa nos processos de manutenção dos níveis de ROS a nível mitocondrial. Santiago et al. (35) verificaram que nos doentes com DP há um aumento do mRNA da dismutase superoxidase 2 no sangue, encontrando-se os seus níveis também aumentados no córtex frontal. Por outro lado, nos doentes com DM2, o mRNA da dismutase superoxidase 2 encontra-se aumentado a nível do músculo esquelético. Podemos inferir que como os níveis desta enzima se encontram aumentados, as doenças supracitadas estão associadas a maiores níveis de stress oxidativo. A dismutase superoxidase 2 foi ainda implicada em processos inflamatórios, de sinalização da insulina, da peroxidação e do metabolismo da glicose e dos lípidos, sendo estes processos identificados como vias de desregulação quer do DP quer da DM2 (35).

O estudo de Bonnard et al. (44) estabeleceu que ocorre um aumento de ROS no tecido esquelético de ratos hiperglicémicos expostos a uma dieta rica em gorduras e glicose. Para além disso, também verificaram que o uso de antioxidantes e a normalização da glicemia, restabeleciam o funcionamento das mitocôndrias. Por outro lado, também se sabe que a perda da capacidade de oxidação de ácidos gordos pelas mitocôndrias promove o desenvolvimento de resistência à insulina (42, 44).

4.4. Via da inflamação metabólica

Como já se sabe, a α -sinucleína deposita-se no cérebro dos doentes com DP e é um dos componentes dos corpos de Lewis, responsáveis pela doença (10, 45). A α -sinucleína também se encontra aumentada no pâncreas e no mesencéfalo na presença de DM2, segundo um estudo realizado em ratos. A este aumento da α -sinucleína acresce-se o facto de que a sua degradação lisossómica se encontra diminuída, o que promove um aumento ainda maior dos seus níveis (45).

Este aumento da α -sinucleína está associado a stress oxidativo ao nível do retículo endoplasmático, o que promove neuroinflamação no mesencéfalo e activação da microglia.

Por sua vez, a activação da microglia contribui ainda mais para a neuroinflamação, já que a microglia activada liberta, na sua maioria, IL-1 β , mas também IL-6 e TNF- α . A IL-6 e o TNF- α são citocinas pró-inflamatórias. Por sua vez, a citocina IL-1 β faz parte da família de interleucinas 1, sendo um importante mediador na resposta inflamatória. Para além disso, também está envolvida na proliferação celular, na diferenciação celular e na apoptose. É produzida pelo inflamassoma NLRP3 e, com a sua produção, o NLRP3 activa a caspase-1, que cliva o precursor IL-1 β , dando origem ao IL-1 β activo, que inicia a resposta inflamatória, responsável pela neurodegeneração, com perda de neurónios dopaminérgicos (45).

Por outro lado, um marcador importante da DM2 é a perda de células β dos ilhéus pancreáticos e uma diminuição da secreção de insulina, que se deve ao aumento dos níveis de células imunes, citocinas e quimocinas nos ilhéus pancreáticos (42, 45).

Em ambos os casos ficou demonstrado que fármacos anti-inflamatórios aliviam os efeitos da neurodegeneração e revertem a resistência à insulina (42).

4.5. Via das proteínas de degradação

O retículo endoplasmático possui diversas funções vitais para o bom funcionamento das células, de entre as quais podemos destacar a conformação e o transporte de proteínas (42, 46). Sempre que há uma acumulação de ROS, que sujeita o retículo endoplasmático a stress oxidativo, ocorre acumulação de proteínas com uma conformação diferente da original. Estas proteínas agregam-se e o retículo endoplasmático activa uma resposta de stress, conhecida como *Unfolded proteins response*. Consequentemente, estas proteínas são degradadas pelo sistema ERAD I ou pelo sistema ERAD II, dependendo se são proteínas solúveis ou insolúveis, respectivamente (42).

Diversos estudos demonstraram que alterações nos sistemas de degradação promovem a acumulação de *unfolded proteins*, o que resulta na formação de inclusões citoplasmáticas. No caso da DP ocorre acumulação de α -sinucleína, enquanto no caso da DM2 ocorre acumulação de amilina. A nível pancreático, o stress a que o retículo endoplasmático está sujeito resulta em proteínas com conformação alterada, diminuindo a secreção de insulina e desencadeando as vias de apoptose celular. Pensa-se que a *Unfolded proteins response* provoca uma diminuição da massa de células β pancreáticas, o que promove uma sobrecarga das células remanescentes, incluindo uma sobrecarga dos retículos endoplasmáticos envolvidos. Se esta sobrecarga é excessiva, os retículos endoplasmáticos colapsam e, consequentemente, ocorre acumulação de proteínas, neste caso amilina. No caso do DP, o stress a que o retículo endoplasmático está sujeito resulta na acumulação de *unfolded proteins*, neste caso, α -sinucleína, diminuindo a secreção de DA e activando as vias de morte celular (42, 46).

O modo como as duas doenças podem estar associadas é pelas propriedades tipo priónicas destas proteínas e pela capacidade que têm de se disseminar para lá do tecido onde são produzidas inicialmente, através das células do sistema imunitário, dos nervos periféricos e da corrente sanguínea. De facto, nos doentes com DP, o distúrbio da autofagia não está apenas restrito ao sistema nervoso central, mas estende-se para lá dele. Tal pode ser demonstrado pelo aumento da expressão dos genes envolvidos na autofagia em diferentes tecidos (42, 47).

4.6. O papel da vitamina D

O défice de vitamina D está associado a um maior risco de DM2, resistência à insulina, síndrome metabólico e progressão da DP. Sabe-se igualmente que a administração de vitamina D é capaz de melhorar os sintomas motores associados à DP. No entanto, ainda está por esclarecer o papel desta vitamina na etiologia e/ou progressão das doenças supracitadas (42).

4.7. Homeostase da glicose

Diversos estudos têm demonstrado que os fármacos que aumentam a sensibilidade à glicose funcionam como neuroprotectores no que diz respeito ao desenvolvimento de DP (42).

Por exemplo, a administração crónica de risoglitazona previne o desenvolvimento das alterações motoras e olfactivas da DP em ratos. Do mesmo modo, a exendina-4 aumenta a sobrevivência e melhora os sintomas motores de ratos tratados com MPTP (neurotoxina que provoca sintomas da DP de forma permanente, ao destruir os neurónios dopaminérgicos da substância nigra). Para além disso, o fenilbutirato, utilizado para diminuir o stress oxidativo e para diminuir a acumulação de proteínas no retículo endoplasmático de doentes com DM2, também aumenta a expressão de DJ-1 em modelos animais, promovendo o resgate de células dopaminérgicas do stress oxidativo. Por fim, em estudos mais recentes, verificou-se que também as sulfonilureias e a metformina reduzem o risco de DP nos doentes com DM2. Através destes resultados, parece possível concluir que os fármacos anti-diabéticos induzem neuroprotecção, muito possivelmente, ao aliviarem os efeitos da inflamação e da resistência à insulina a nível cerebral (42).

Por outro lado, também se sabe que os fármacos utilizadas no tratamento da DP têm efeitos na regulação da insulina. Por exemplo, a levodopa pode induzir hiperglicemia e hiperinsulinemia, enquanto a bromocriptina pode aumentar a sensibilidade à insulina. Sabe-se ainda que os efeitos da insulina a nível cerebral permitem regular não só o peso corporal, como também o metabolismo periférico da glicose e dos lípidos. Os receptores de insulina

encontram-se presentes a nível da substância nigra, sendo que a perda de neurónios nesta região promove uma diminuição da sinalização da insulina, com consequências no metabolismo da glicose e, portanto, na função neuronal. De facto, se por um lado, a diminuição dos níveis de insulina promove uma diminuição da secreção de dopamina, por outro, promove a formação de fibrilas amilóides, visíveis em alguns doentes com DP. Por fim, o factor de crescimento tipo-insulina 1 (IGF-1), uma hormona similar à insulina, melhora os níveis de glicose em doentes com DM2 e protege os neurónios dopaminérgicos. Quando estes dados são conjugados, permitem-nos inferir que muito possivelmente a insulina e o IGF-1 têm um papel no desenvolvimento da DP, via resistência à acção da insulina (42).

4.8. Biomarcadores periféricos

Nos doentes com DM2 verifica-se um aumento da expressão de genes envolvidos na inflamação e no metabolismo dos lípidos no sangue, quando comparados com indivíduos do grupo de controlo. Por outro lado, nos doentes com DP, verificam-se distúrbios nos genes envolvidos no transporte mitocondrial de electrões, no metabolismo da glicose e na sensibilidade à glicose. Recentemente, 13 marcadores de risco foram identificados no que respeita ao risco de vir a desenvolver DP. O mais interessante é que dos 13 marcadores identificados, 7 possivelmente também apresentam um papel na diabetes e na resistência à insulina, sendo eles *DPm2*, *copz1*, *map4k1*, *mpp 1*, *slc14a1*, *macf1*, *znf160*. O *DPm2* está envolvido no metabolismo do piruvato, dos hidratos de carbono e na glicólise e gliconeogénese. O *copz1* e o *map4k1* apresentam-se aumentados em ratos diabéticos. O *mpp1* e o *slc14a1* estão localizados num locus associado à DM1. Por fim, a *macf1* e o *znf160* apresentam-se aumentados em doentes diabéticos com distúrbios no músculo esquelético ou em doentes que apresentam resistência à insulina, respectivamente (42).

Outra meta-análise, demonstrou que o TNF e o E2F1 são possíveis marcadores de risco para a DP, estando igualmente envolvidos na regulação da insulina (42).

Para além dos biomarcadores apresentados anteriormente, o IL-6 e o TNF- α também constituem marcadores de risco para desenvolver DP, estando implicados nos processos de neuroinflamação associados à doença. Esta associação fica reforçada pelo uso de drogas anti-inflamatórias diminuírem o risco de desenvolver a doença, como já foi mencionado anteriormente (46). Também a gliose que se verifica à volta dos neurónios dopaminérgicos de macacos e de humanos com DP, anos após exposição a MPTP, sugere que um processo neuroinflamatório crónico está na génese da doença (42, 46).

4.9. Falta de associação em alguns estudos epidemiológicos e associações inversas - Possíveis variáveis de confundimento

É importante ter em linha de conta que os estudos citados apresentam metodologias distintas. Uma meta-análise, levada a cabo por Cereda et al. (33), concluiu que enquanto os estudos prospectivos demonstram existir uma associação entre a diabetes e o risco de DP, os estudos caso-controlo não mostram uma associação significativa entre ambas as doenças (33). Por um lado, os estudos prospectivos permitem ao investigador propôr uma hipótese causa-efeito, que vai posteriormente ser avaliada (33). No entanto, como a DP é uma doença diagnosticada em idades mais avançadas, este tipo de estudo implica grandes períodos de seguimento e elevada carga de dados para análise (33). Devido a estas condicionantes, os estudos de caso-controlo parecem ganhar terreno, uma vez que se tornam menos dispendiosos e menos consumidores de tempo, ao mesmo tempo que permitem recolher um grande volume de dados (33). No entanto, é importante ter em consideração que estes estudos estão mais sujeitos a vieses de memória (factores de risco e tempo de exposição), a vieses de inclusão (tanto na escolha dos casos como dos controlos) e a vieses de sobrevivência (devido às altas taxas de mortalidade existentes entre os doentes com diabetes) (33). Para além disso, estes estudos podem encontrar uma falsa associação inversa entre as doenças, caso a DP afecte a sobrevivência dos doentes com diabetes ou vice-versa. Podemos ainda acrescentar que outro problema apontado para estes estudos é o facto de apenas permitirem inferir associações e nunca relações de causa-efeito (33).

Por outro lado, existem entre todos os estudos, diferenças demográficas importantes, como é o caso da idade de início da DP, fármacos utilizados pelos doentes, o tabagismo, o consumo de álcool e café, o IMC dos doentes, a presença de factores de risco vasculares, o diagnóstico de HTA, os níveis plasmáticos de colesterol, os níveis de ácido úrico, o controlo da glicemia, o consumo de certos alimentos e o nível de actividade física.

No caso particular do estudo realizado por Becker et al. (24) temos que ter em consideração que os resultados foram obtidos numa população que estava a ser medicada com levodopa, que como sabemos promove hiperglicemia e hiperinsulinemia (24, 42). Assim sendo, os resultados podem estar condicionados pela realização desta terapia, o que não permite concluir acerca do efeito directo da DP no desenvolvimento de diabetes (24). Ainda no contexto da terapêutica dos doentes, o estudo conduzido por Wahlqvist et al. (32), concluiu que a DM2 aumenta o risco de DP; no entanto, nos doentes a utilizar ADO este risco mostrava-se menor. Este resultado pode ser explicado pela diminuição dos níveis de produtos de glicação avançada a nível do sistema nervoso central, especialmente a nível da microglia (32). Este estudo também concluiu que nem todos os ADO diminuem o risco de desenvolver DP (32). Quando comparados com doentes com DM2 sem ADO, o uso de sulfonilureias aumentava

o risco de DP, enquanto que o uso de metformina não afectava o risco de desenvolver DP (32). Por outro lado, na associação de sulfonilureias à metformina o risco de desenvolver DP voltava a não estar afectado (32). Assim, os estudos devem ter conhecimento sobre as terapêuticas efectuadas pelos participantes, de modo a detectar potenciais vieses relacionados com a toma de determinados fármacos.

Sabemos que o tabagismo está inversamente associado à DP (22). Para além disso, também o consumo de café diminui o risco de DP (22). Por sua vez, não foi encontrada nenhuma associação entre o consumo total de álcool e o risco de DP; no entanto, um estudo realizado por Hernan et al. (22) verificou que os consumidores de cerveja apresentavam 30% menor incidência de DP em relação aos não consumidores (22).

Por sua vez, sabemos que um IMC aumentado está associado a maior prevalência de diabetes, pelo que, apesar de não se conhecer o papel da adiposidade como factor de risco da diabetes, é preciso ter em consideração que o IMC pode alterar os resultados dos estudos (16). Segundo o estudo realizado por Hu et al. (22) o nível de actividade física encontra-se inversamente associado ao risco de desenvolver DP, possivelmente por encontrarmos doentes com menor IMC e, conseqüentemente, com menor risco de desenvolverem DM2 (22).

É ainda importante ter em consideração que a diabetes é uma doença metabólica que contribui para doença dos pequenos e grandes vasos, pelo que se torna relevante excluir dos estudos todos os doentes que apresentem factores de risco vasculares, incluindo todos aqueles que apresentam complicações microvasculares detectadas por exames de imagem, de modo a estarmos a incluir no estudo apenas casos de DP idiopática (33).

Apesar de o seu papel ainda necessitar de ser validado por estudos adicionais, diversos investigadores sugeriram que a HTA e altos níveis de colesterol no sangue aumentam o risco de desenvolver DP (33). É importante ressaltar que o uso de estatinas parece ser um factor protector para DP (44). Por outro lado, altos níveis de ácido úrico plasmático diminuem este risco (33). Neste sentido, estas variáveis devem ser tidas em linha de conta nos estudos para evitar vieses, uma vez que o risco de DP é afectado não só pela presença de DM2 como também pela presença destes factores.

No que diz respeito ao consumo de determinados produtos alimentares, é de salientar que o consumo de produtos lácteos está associado a maior risco de desenvolver DP, mas a menor risco de desenvolver diabetes (30, 49, 50).

No caso das restantes variáveis, ainda não é totalmente conhecido como é que estes factores podem influenciar os resultados e, conseqüentemente, as conclusões obtidas.

Por outro lado, podemos ainda admitir que factores genéticos que associam a diabetes e a DP podem estar presentes em certas populações e ausentes noutras, devido às diferentes

populações ancestrais em cada região. Tal facto poderá levar a conclusões distintas nos diversos estudos epidemiológicos.

Nos estudos que apresentam como método auto-reportagem por parte dos doentes temos que ter em consideração que este facto é um potencial viés. Tanto no caso da DM2 como no caso da DP, os doentes podem estar a reportar ter uma doença que de facto não possuem, ou por que obtiveram uma informação menos precisa por parte do médico ou porque estão a confundir doenças entre si. Tal facto vai alterar os resultados obtidos pelos estudos.

No caso particular da DP é importante salientar que apenas se devem incluir os casos de doença esporádica, uma vez que se incluirmos casos de doença secundária se torna mais difícil compreender a relação entre DP e diabetes. Por outro lado, é necessário que os estudos tenham em atenção quem realizou o diagnóstico de DP. O diagnóstico desta patologia deve ser feito por um Neurologista, com recurso à realização de TAC e com exclusão da existência de DP secundária.

De igual modo, os estudos devem procurar verificar se o diagnóstico de diabetes foi um diagnóstico bem feito. Para além disso, torna-se essencial diferenciar a presença de DM1 e DM2, uma vez que os factores genéticos e ambientais envolvidos nas duas patologias são distintos.

5. Conclusão

Através dos dados analisados podemos verificar que existe uma grande discrepância entre os resultados dos diferentes estudos epidemiológicos levados a cabo, pelo que, apesar de já existirem bastantes estudos sobre a matéria, penso que esta ainda não foi convenientemente explorada. Creio ser importante realizar mais estudos epidemiológicos, principalmente do tipo prospectivo, já que permitem inferir uma relação causa-efeito, com controlo das variáveis de confundimento, nomeadamente idade de início da DP, fármacos utilizados pelos doentes, o tabagismo, o consumo de café e álcool, o IMC dos doentes, a presença de factores de risco vasculares, a pressão arterial, os níveis plasmáticos de lípidos, os níveis de ácido úrico, o controlo da glicemia, o consumo de certos alimentos (produtos lácteos) e o nível de actividade física. Para além destes factores deve ser feita uma distinção clara entre DM1 e DM2. Estes estudos devem ter um seguimento alargado de modo a avaliar melhor esta associação. Posteriormente, com base nos resultados destes estudos epidemiológicos poderemos concluir se existe ou não uma associação entre as duas doenças. Se a associação se verificar devemos ainda determinar se se trata de uma associação directa ou inversa e, posteriormente, a nossa atenção deverá focar-se em estudos de investigação que expliquem melhor a patofisiologia comum subjacente. Dentro destes, penso ser importante dar maior ênfase aos estudos genéticos, uma vez que ainda não existem dados sólidos acerca do papel da genética na associação entre DM2 e DP. Para além disso, estes estudos permitem-nos identificar possíveis determinantes genéticos comuns à DM2 e à DP, presentes em determinadas populações, que podem inviabilizar certos estudos epidemiológicos, que comparam populações onde os determinantes genéticos estão presentes com populações onde os determinantes genéticos estão ausentes. Outro estudo de relevo seria aquele em que se avalia o papel do controlo mais rígido dos níveis de glicose sanguínea na progressão da DP, uma vez que Cereda et al. (16) demonstraram que os doentes com DM2 prévia ao diagnóstico de DP apresentam sintomas mais severos da doença e menor resposta a doses terapêuticas de levodopa (16).

Assim, será possível compreender melhor ambas as doenças e encontrar melhores abordagens terapêuticas, que podem vir a dar, num futuro próximo, resposta às dificuldades encontradas neste campo, especialmente no caso da DP. Para além disso, o reconhecimento precoce da DM2 como um factor de risco da DP permite diminuir a carga de doença neurodegenerativa pela prevenção da DM2.

Referências bibliográficas

1. Das SK, Elbein SC. The genetic basis of type 2 diabetes. *Cellscience*. 2006; 2(4): 100-131.
2. Forouhi NG, Wareham, NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*. 2014; 42(12): 698-702.
3. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, Huang ES, Korytkowski MT, Munshi MN, Odegard PS, Pratley RE, Swift CS. Diabetes in older adults. *Diabetes Care*. 2012; 35(12): 2650-2664.
4. Hansen T. Type 2 diabetes mellitus - a multifactorial disease. *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska. Sectio D: Medicina*. 2002; 57 (1): 544-549.
5. Powers AC: Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19ª edição. McGraw Hill Professional, 2015.
6. Gloy AL, Braun M, Rorsman P. type 2 diabetes susceptibility gene TCF7L2 and its role in B-cell function. *Diabetes*. 2009; 58(4): 800-802.
7. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care*. 1992; 15(2): 318-368.
8. Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005; 365 (9467): 1333-1346.
9. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurologic clinics*. 1996; 14(2): 317-335.
10. Olanow CW, Schapira AHV, Obeso JA: Parkinson's Disease and Other Movement Disorders. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19ª edição. McGraw Hill Professional, 2015.
11. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain: a journal of Neurology*. 1991; 114(5): 2283-2301.
12. Wider C, Wszolek ZK. Etiology and pathophysiology of frontotemporal dementia, Parkinson disease and Alzheimer disease: lessons from genetic studies. *Neurodegenerative diseases*. 2008; 5(3-4): 122-125.
13. Pankratz N, Foroud T. Genetics of Parkinson disease. *NeuroRx*. 2004; 1(2): 235-242.
14. Modulation of Movement by the Basal Ganglia. In: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, White LE. *Neuroscience*. 5ª edição. Sinauer Associates, Incorporated, 2012.
15. Galvan A, Wichmann T. Pathophysiology of Parkinsonism. *Clinical Neurophysiology*. 2008; 119(7): 1459-1474.
16. Cereda E, Barichella M, Cassani E, Caccialanza R, Pezzoli G. Clinical features of

- Parkinson disease when onset of diabetes came first. A case-control study. *Neurology*. 2012; 78(19): 1507-1511.
17. Toth C. Diabetes and neurodegeneration in the brain. *Handbook of clinical Neurology*. 2014; 126: 489-511.
 18. Leibson CL, Maraganore DM, Bower JH, Ransom JE, O'Brien PC, Rocca WA. Comorbid conditions associated with Parkinson's disease: A population-based study. *Movement Disorders*. 2006; 21(4): 446-455.
 19. Scigliano G, Musicco M, Soliveri P, Piccolo I, Ronchetti G, Girotti F. Reduced Risk Factors for Vascular Disorders in Parkinson Disease Patients. A Case-Control Study. *Stroke*. 2006; 37 (5): 1184-1189.
 20. Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT, Swanson PD, Checkoway H. Diabetes, smoking, and other medical conditions in relation to Parkinson's disease risk. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2006; 12(3): 185-189.
 21. Simon KC, Chen H, Schwarzschild M, Ascherio A. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 69(17): 1688-1695.
 22. Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Type 2 Diabetes and the Risk of Parkinson's Disease. *Diabetes Care*. 2007; 30(4): 842-847.
 23. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Bennett DA. Diabetes and Parkinsonian Signs in Older Persons. *Alzheimer Disease & associated Disorders*. 2007; 21(2): 144-149.
 24. Becker C, Brobert G, Johansson S, Jick SS, Christoph RM. Diabetes in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Diabetes Care*. 2008; 31(9): 1808-1812.
 25. Driver J, Smith A, Buring JE, Gaziano, JM, Kurth T, Logroscino G. Prospective cohort study of type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care*. 2008; 31(10): 8-10.
 26. D'Amelio M, Ragonese P, Callari G, Di Benedetto N, Palmeri B, Terruso V, Salemi G, Famoso G, Aridon P, Savettieri G. Diabetes preceding Parkinson's disease onset. A case-control study. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2009; 15(9): 660-664.
 27. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M. Case-control study of risk of Parkinson's disease in relation to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in Japan. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010; 293(1-2): 82-86.
 28. Schernhammer E, Hansen J, Rugbjerg K, Wermuth L, Ritz B. Diabetes and the risk of developing Parkinson's disease in Denmark. *Diabetes Care*. 2011; 34(5): 1102-1108.
 29. Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A, Schatzkin A, Chen H. Diabetes and risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care*. 2011; 34(4): 910-915.
 30. Palacios N, Gao X, McCullough ML, Jacobs EJ, Patel AV, Mayo T, Schwarzschild MA, Ascherio A. Obesity, diabetes, and risk of Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2011; 26(12): 2253-2259.
 31. Sun Y, Chang YH, Chen HF, Su Y, Su HF, Li CY. Risk of Parkinson disease onset in patients with diabetes: A 9-year population-based cohort study with age and sex

- stratifications. *Diabetes Care*. 2012; 35(5): 1047-1049.
32. Wahlqvist ML, Lee MS, Hsu CC, Chuang SY, Lee JT, Tsai HN. Metformin-inclusive sulfonylurea therapy reduces the risk of Parkinson's disease occurring with Type 2 diabetes in a Taiwanese population cohort. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2012; 18(6): 753-758.
 33. Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, Klersy C, Cassani E, Caccialanza R, Pezzoli G. Diabetes and risk of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2011; 34(12): 2614-2623.
 34. Santiago JA, Potashkin JA. Integrative network analysis unveils convergent molecular pathways in Parkinson's disease and diabetes. *PLoS ONE*. 2013; 8(12):1-8.
 35. Santiago JA, Scherzer CR, Potashkin JA. Network Analysis Identifies SOD2 mRNA as a Potential Biomarker for Parkinson's Disease. *PLoS ONE*. 2014; 9(10): e109042.
 36. Chung SJ, Kim MJ, Kim J, Ryu HS, Kim YJ, Kim SY, Lee JH. Association of type 2 diabetes GWAS loci and the risk of Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2015; 21(12): 1435-1440.
 37. Khang R, Park C, Shin JH. Dysregulation of parkin in the substantia nigra of db/db and high-fat diet mice. *Neuroscience*. 2015; 294: 182-192.
 38. Pickrell AM, Youle RJ. The roles of PINK1, Parkin and Mitochondrial Fidelity in Parkinson's Disease. *Neuron*. 2015;85(2): 257-273.
 39. Shin JH, Ko HS, Kang H, Lee Y, Lee YI, Pletinkova O, Troconso JC, Dawson VL, Dawson TM. PARIS (ZNF746) repression of PGC-1 α contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease. *Cell*. 2011;144(5): 689-702.
 40. Chan EYL, McQuibban GA. The mitochondrial rhomboid protease: Its rise from obscurity to the pinnacle of disease-relevant genes. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*. 2013; 1828(12): 2916-2925.
 41. Xie B, Lin F, Peng L, Ullah K, Wu H, Qing H, Deng Y. Methylglyoxal increases dopamine level and leads to oxidative stress in SH-SY5Y cells. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2014; 46(11): 950-956.
 42. Santiago JA, Potashkin JA. Shared dysregulated pathways lead to Parkinson's disease and diabetes. *Trends in Molecular Medicine*. 2013; 19(3): 176-186.
 43. Serra JA, Domínguez RO, Marschoff ER, Guareschi EM, Famulari AL, Boveris A. Systemic oxidative stress associated with the neurological diseases of aging. *Neurochemical Research*. 2009; 34(12): 2122-2132.
 44. Bonnard C, Durand D, Peyrol S, Chanseaux E, Chauvin MA, Morio B, Vidal H, Rieusset J. Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulin resistant mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2008; 118(2): 789-800.
 45. Wang L, Zhai YQ, Xu LL, Qiao C, Sun XL, Ding JH, Lu M, Hu G. Metabolic inflammation exacerbates dopaminergic neuronal degeneration in response to acute MPTP challenge in type 2 diabetes mice. *Experimental Neurology*. 2014; 251: 22-29.

46. Riederer P, Bartl J, Laux G, Grünblatt E. Diabetes type II: A risk factor for depression-Parkinson-Alzheimer?. *Neurotoxicity Research*. 2011; 19(2): 253-265.
47. Moreno-Gonzalez I, Soto C. Misfolded protein aggregates: Mechanisms, structures and potential for disease transmission. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2011; 22(5): 482-487.
48. Chen H, O'Reilly EJ, Schwarzschild MA, Ascherio A. Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease. *American Journal of Epidemiology*. 2008; 167(1): 90-95.
49. Chen H, O'Reilly E, McCullough ML, Rodriguez C, Schwarzschild MA, Calle EE, Thun MJ, Ascherio A. Dairy products and risk of Parkinson's disease. *American Journal of Epidemiology*. 2007; 165(9): 998-1006.
50. Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2013; 98(4): 1066-1083.