

Artigo de Revisão

DOENÇA DE ALZHEIMER E DIABETES MELLITUS TIPO 2: RELAÇÕES METABÓLICAS E NEURODEGENERATIVAS ALZHEIMER'S DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2: METABOLIC AND NEURODEGENERATIVE RELATIONS

Guimarães L, Lazzaratti C. Doença de alzheimer e diabetes mellitus tipo 2: relações metabólicas e neurodegenerativas. R. Perspect. Ci. e Saúde 2017;2(1): 113-123.

Resumo: A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa crônica, caracterizada pela perda progressiva da memória e da função cognitiva. Dentre os diferentes tipos de demência, a DA é a demência com maior prevalência no mundo. Caracteriza-se por alterações no sistema colinérgico e por desestruturação de células do hipocampo. Estas alterações são originadas pela hiperfosforilação da proteína TAU (intracelular) e presença de placas β -amilóides no encéfalo de pacientes com diagnóstico de DA. Recentemente, estudos vêm sugerindo que estes fatores possam ser desencadeados por alterações bioquímicas e fisiológicas características do Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), uma vez que ambos os transtornos possuem em sua grande maioria, níveis aumentados de glicose sanguínea. O presente trabalho teve por objetivo investigar a relação entre a glicemia aumentada levada pela DMT2 com a DA. Para contemplar tal objetivo, foi realizada uma revisão narrativa de literatura nas bases de dados PubMed e SciELO. Consultou-se preferencialmente artigos empíricos, publicados nos últimos cinco anos, redigidos em inglês e em português. Estudos mostram que pacientes com DMT2 possuem risco aumentado de desenvolver DA. Também se observa que a resistência à insulina e o nível elevado de glicose no organismo desencadeiam reações que estão de alguma forma associadas à hiperfosforilação da proteína TAU e ao depósito de placas β -amilóides em regiões encefálicas associadas à DA. Com os dados apontados na presente revisão, observou-se que na DA há uma complexidade de vias metabólicas e alterações encefálicas. Ainda assim, se destaca as complicações neuronais que podem resultar do manejo inapropriado do DM, como as mencionadas relações com a DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Diabetes Mellitus. Proteína TAU. β -amilóides.

Abstract: Alzheimer's Disease (AD) is a chronic neurodegenerative disease, characterised for progressive damage in memory and cognitive function. Among the different types of dementia It is the most prevalent dementia in the world. It is characterised for alterations in cholinergic system and disruption in cells of hippocampus. These alterations are originated by the hyperphosphorilation of TAU protein (intracelular) and the presence of β -amiloides plaques in the brain of patients with AD diagnosis. Recently, some

Contato: leonardocunha.mr@gmail.com

Leonardo Guimarães¹

Camila Lazzaretti¹

¹Centro Universitário
Cenecista de Osório -
UNICNEC.

Recebido: 13/11/2016

Aceito: 30/05/2017

studies suggest that these factors can be initiated by biochemistry and physiology alterations that characterises Diabetes Mellitus, since both of disorders have increased levels of blood glucose. This study aimed to investigate the relation between the increased glycemia took by diabetes type 2 with Alzheimer disease. To contemplate such objective, was realized a narrative review of literature in the PubMed and SciELO databases. It was consulted preferentially empiric papers, published in the last five years, written in English or Portuguese. Studies show that patients with Diabetes Mellitus type 2 have elevated risk of to development AD. Also is observed that insulin resistance and the high level of glucose in the organism promotes reactions which somehow are associated to hyperphosphorilation of TAU protein as well as to deposit of β -amiloid plaques in encephalic regions that is associated to DA. From data pointed in the present review, it was observed that Alzheimer disease has a complexity of metabolic pathways and brain alterations. Nevertheless, it is highlighted the neuronal complications that can result of inappropriate treatment of Diabetes Mellitus, as the mentioned links with AD.

Keywords: Alzheimer Disease. Diabetes Mellitus. TAU Protein. β -amiloides.

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença neurodegenerativa crônica, caracterizada pela perda progressiva da memória e da função cognitiva¹. Trata-se do tipo mais comum de demência, representando entre 50 e 75% de todos os casos. Uma análise estatística mundial realizada pelo *Global Burden Disease Study* mostrou que a DA é uma das enfermidades com crescimento mais rápido dentre as 50 principais causas de morte entre o período de 1990 e 2013².

Modificações em concentrações de neurotransmissores, como principalmente a acetilcolina e desestruturação de células do hipocampo são importantes alvos encefálicos da patologia³. O hipocampo consiste em uma estrutura cortical localizada no lobo temporal, profundamente ao neocórtex, que desempenha funções relacionadas principalmente à memória de fatos e eventos recentes, e com conexões que modulam o comportamento emocional juntamente⁴⁻⁵. A acetilcolina realiza sinapses, isto é, a comunicação entre neurônios, auxiliando na modulação do sistema nervoso vegetativo tanto o simpático (SNS) quanto o parassimpático (SNP)⁴⁻⁵. Como consequências das alterações nos neurônios colinérgicos há perda do controle voluntário dos esfíncteres, problemas respiratórios, e modificação do padrão de sono e vigília, provocando acordares noturnos e sono conturbado⁴⁻⁶.

O Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) é um transtorno metabólico adquirido ao longo da vida, caracterizado pela insuficiência de produzir insulina ou pela resistência a esta por parte dos tecidos⁷. Em virtude desta alteração metabólica, ocorre a hiperglicemia na corrente sanguínea, associada a outras disfunções metabólicas⁸. Trata-se de uma doença de grande preocupação na saúde pública, sendo causadora de grande morbidade na população. Segundo

a Federação Internacional de Diabetes, mais de 382 milhões de pessoas em todo o mundo são afetadas pelo Diabetes, sendo 90% destas pessoas diagnosticadas com DMT2⁹.

O perfil cognitivo de pacientes com diagnóstico de DA é marcado por comprometimentos em diferentes domínios, como atenção, funções executivas e funções visoespaciais¹⁰. Sintomas depressivos também podem ocorrer na manifestação de diferentes quadros de demência, incluindo a DA¹¹. Na manifestação de sintomas depressivos concomitante a declínios cognitivos que satisfaçam hipótese diagnóstica de DA, o diagnóstico diferencial pode ser realizado por procedimentos como o chamado Exame Cognitivo de Addenbrooke¹², escalas de avaliação neuropsicológica¹³ ou ferramentas de neuroimagem, que normalmente são mais eficazes na apuração diagnóstica¹⁴⁻¹⁵.

Hiperfosforilação da proteína TAU e alteração na concentração das proteínas β -amiloides são dois dos principais biomarcadores encontrados no fluído cerebrospinal e encéfalo *pós-mortem* de pacientes com diagnóstico de DA¹⁶. Indivíduos com alterações no gene precursor da proteína amilóide (APP, da sigla em inglês) apresentam redução significativa na síntese destas proteínas, e diminuição do risco de desenvolver DA, o que reforça o envolvimento da proteína amilóide com a patologia¹⁷⁻¹⁸.

Recentemente, estudos vêm sugerindo que indivíduos com diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) possuem risco aumentado de desenvolver DA. A literatura também apresenta características compartilhadas entre ambos os transtornos (e.g. estresse oxidativo, aumento de placas β -amiloides e hiperfosforilação da proteína TAU), indicando que possa haver uma relação causal entre ambas manifestações, de modo que a DA poderia ser desencadeada pelo DMT2.

Objetivo

O presente trabalho teve por objetivo identificar as relações entre Diabetes Mellitus Tipo 2 e Doença de Alzheimer, buscando problematizar se há de fato uma relação causal estabelecida entre tais desordens.

Método

Trata-se de um estudo qualitativo descritivo, caracterizado por uma revisão narrativa de literatura, conduzidas principalmente nas bases de dados PubMed e SciELO. Como critérios de inclusão, consultou-se preferencialmente artigos empíricos e experimentais, publicados nos últimos cinco anos, redigidos em inglês e em português. Algumas revisões de

literatura foram consultadas, mas a busca priorizou: estudos clínicos, estudos com modelos animais e estudos *in vitro*, cujo desenho experimental contribuisse de forma coerente com o objetivo central da pesquisa.

Resultados

Os resultados obtidos na presente revisão podem ser classificados em duas principais categorias. Primeiramente, serão apresentados estudos estatísticos, que exploram o risco aumentado que indivíduos com diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 possuem de desenvolver doença de Alzheimer, comparados ao restante da população. Por fim, serão apresentados estudos que buscam explicar como as características fisiológicas de indivíduos com DMT2 poderiam propiciar o desencadeamento da DA.

DIABETES MELLITUS COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA DE ALZHEIMER

Há evidências de que Diabetes Mellitus e obesidade estejam associadas a alterações no volume e na integridade da substância branca encefálica¹⁹⁻²¹. Além disso, pacientes com diagnóstico de DMT2 apresentam risco aumentado de desenvolver implicações cognitivas e DA mais tardiamente²². Também se observa que o risco é maior em pacientes que não fazem um bom manejo do transtorno metabólico, sugerindo que a resistência à insulina e a hiperglicemia sanguínea estejam envolvidas na fisiopatologia da DA²³.

Estes estudos mostram uma coexistência de dois diferentes transtornos. Ainda assim, o fato de ambos coincidirem não se faz suficiente para afirmar que haja uma relação causal entre os eventos. Desta forma, se faz necessário entender se há algum fator articulando tais eventos, buscando também compreender como se dá tal relação. A seguir, serão descritos alguns biomarcadores compartilhados entre Diabetes Mellitus tipo 2 e Doença de Alzheimer que permitem um melhor entendimento desta problemática.

ALTERAÇÕES METABÓLICAS COMPARTILHADAS ENTRE DIABETES MELLITUS E DOENÇA DE ALZHEIMER

Alterações metabólicas como as que são observadas em indivíduos com Diabetes Mellitus Tipo 2, parecem prejudicar o metabolismo encefálico por meio de processos oxidativos²⁴. No modelo animal para Diabetes Mellitus, se observou que a resistência à

insulina está associada a prejuízos na plasticidade sináptica²⁵. Também são observados processos neuroinflamatórios e prejuízos morfológicos no encéfalo de animais modelo de Diabetes Mellitus²⁶⁻²⁷. Recentemente, uma revisão de literatura apontou fatores como estresse oxidativo, fosforilação da proteína TAU e alterações na concentração da proteína β -amiloides como fatores de correlação entre Diabetes Mellitus e a demência do tipo Alzheimer²⁸. Estudos experimentais e empíricos que investigaram estes biomarcadores isoladamente mostram-se consonantes a esta proposição, conforme se discuti a seguir.

ESTRESSE OXIDATIVO

Entende-se por oxidação o processo pelo qual espécies reativas de oxigênio (EROs) alteram a estrutura molecular de outras substâncias com as quais possam interagir⁸. EROs são espécies reativas químicas que possuem elétrons desemparelhados em sua última camada eletrônica, deste modo buscam seu equilíbrio químico alterando biomoléculas como: proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos dos sistemas orgânicos²⁹. Sistemas antioxidantes são executados para reparar possíveis danos do processo de oxidação. Havendo prevalência dos fatores pró-oxidantes, ou deficiência dos fatores antioxidantes, as células sofrem alterações estruturais que prejudicam seu funcionamento. Tal processo é denominado estresse oxidativo³⁰.

A resistência à insulina é descrita na literatura como um potencial fator pró-oxidativo, tendo em vista as diferentes disfunções metabólicas a ela associadas³¹⁻³³. Quando associada à obesidade, tais disfunções tendem a ser mais severas³⁴. Cabe ressaltar que a insulina é um hormônio que atua em receptores específicos atuantes no transporte de glicose para o interior da célula, promovendo a nutrição celular. Havendo resistência à insulina, consequência observada na DM2, a glicose fica impossibilitada de nutrir a célula, e concentrada em alto nível na corrente sanguínea. Esta alta concentração de glicose ativa a síntese de enzimas glicolíticas que, quando estimuladas em excesso, podem provocar estresse oxidativo e alterações no metabolismo encefálico que muitas vezes acabam ocasionando morte neuronal³⁵.

FOSFORILAÇÃO DA PROTEÍNA TAU

A proteína TAU pertence à família das proteínas associadas à formação dos microtúbulos nos neurônios, componentes do citoesqueleto celular, dando a estas células a sustentação anatômica necessária para a manutenção adaptativa das sinapses³⁶⁻³⁷. No encéfalo

adulto, a fisiologia típica da proteína TAU costuma ser pouco fosforilada, pois o baixo nível de fosforilação destas proteínas confere maior estabilidade aos microtúbulos neuronais, facilitando o transporte de substâncias e a sinalização química entre as células nervosas³⁷⁻⁴¹. No contexto em que se observa a hiperfosforilação da proteína TAU, constata-se a desestabilização dos microtúbulos neurais, como ocorre no percurso da DA^{38,42-44}.

Por meio de ferramentas de neuroimagem, é possível observar *in vivo* que pacientes com diagnóstico de DA apresentam uma concentração elevada de proteína TAU fosforilada no chamado líquido cefalorraquidiano⁴⁵. Este envolvimento da proteína TAU na fisiopatologia da DA é um dos achados que contribui para as associações entre DMT2 e DA²⁸. Isso porque a resistência à insulina altera o metabolismo do glicogênio⁸, induzindo a fosforilação excessiva da proteína TAU por vias de sinalização do metabolismo encefálico, as quais são diretamente influenciadas pela ação da insulina, conforme se observa na manifestação da DA⁴⁶⁻⁴⁹.

À medida que os microtúbulos neurais se desestabilizam, filamentos helicoidais de proteína TAU vão se pareando, formando os chamados emaranhados neurofibrilares. Os emaranhados neurofibrilares prejudicam o funcionamento neuronal e induzem a morte progressiva de células nervosas, sendo um marcador biológico característico da DA⁵⁰⁻⁵¹. Conforme apresentado, ainda que de forma indireta, a formação dos emaranhados neurofibrilares pode ser influenciada pela resistência à insulina, reforçando as relações entre DMT2 e DA.

PROTEÍNA B-AMILÓIDE

Com a progressão da patologia, observa-se o depósito crescente de proteínas β -amilóide agrupadas entre os neurônios. Este agrupamento prejudica a morfologia neural, comprometendo o desempenho das sinapses⁵². Um estudo de modelo animal demonstrou que as placas β -amiloides influenciam o funcionamento dos astrócitos, prejudicando a modulação de sinapses glutamatérgicas, desempenhada por esta célula glial⁵³.

Tal como ocorre com as alterações na expressão da proteína TAU em células nervosas, o depósito de placas β -amilóides entre os neurônios parece ser influenciado pela resistência à insulina. Ainda não é claramente definido na literatura como ocorre tal processo, mas já há dados demonstrando tal relação, reforçando o envolvimento do DMT2 como fator de risco para DA.

Considerações Finais

A DA é uma patologia demasiadamente complexa, de origem aparentemente multifatorial. Avanços atuais como ferramentas de neuroimagem e práticas eficazes de bioquímica realizam grandes progressos no entendimento de diferentes patologias, mas ainda assim as causas da DA permanecem desconhecidas. Diante dos resultados apresentados nesta breve revisão, não se pode afirmar que o DMT2 seja causa exclusiva da DA, mas a literatura científica sustenta fortes relações entre ambas patologias. Desta forma, espera-se que os resultados apresentados possam mobilizar medidas preventivas, enfatizando que a falta do cuidado adequado em casos de DMT2 podem ocasionar comprometimentos neuronais severos, como a DA. Destaca-se ainda que os cuidados com a alimentação e hábitos de atividades físicas regulares, além de auxiliar na manutenção da saúde corporal e promover qualidade de vida, também ajudam a prevenir o aparecimento de DA.

Parece fundamental que estudos futuros acerca da etiologia da DA considerem a participação de alterações metabólicas em sua fisiopatologia. A percepção filosófica de que o corpo e a mente são duas entidades completamente dissociadas a muito fora superada, conforme aponta Antônio Damásio em seu clássico *O Erro de Descartes*. Com a presente revisão fica evidente que há na literatura a percepção de que não somente o corpo e a mente são duas entidades interdependentes, como também o equilíbrio a nível bioquímico e molecular entre tais entidades é fundamental para a qualidade de vida dos indivíduos.

Referências

1. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnosis guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117—71
3. Luo Z, Zhuang X, Kumar D, Wu X, Yue C, Han C, Lv J. The Correlation of Hippocampal T2-Mapping with Neuropsychology Test in Patients with Alzheimer's Disease. *PLoS ONE*, 2013; 8(9), e76203. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0076203>
4. Martinez A, Allodi S, Uziel D. *Neuroanatomiaessencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.
5. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of neural science*. New York: McGraw Hill; 2000.
6. Grothe M, Heinsen H, Teipel S. Longitudinal measures of cholinergic forebrain atrophy in the transition from healthy aging to Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 2013;34(4), 1210–1218.
7. Perspect. Ci. e Saúde 2017;2(1):113-123.

1220.
<http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.10.018>
7. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulina in diabetic cardiomyopathy. *Nature Reviews. Endocrinology*, 2016;12(3), 144–153. <http://doi.org/10.1038/nrendo.2015.216>
8. Nelson DL, Cox MM. *Princípios de bioquímica de Lehninger*. Porto Alegre: Artmed, 2011. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
9. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 6th edition*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013. Available From: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
10. Zhao Q, Zhou B, Ding D, Teramukai S, Guo Q, Fukushima M, Hong Z. Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease and Its Related Factors in a Memory Clinic Setting, Shanghai, China. *PLoS ONE*, 2014; 9(4), e95755. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0095755>
11. Baquero, M, Martín, N. Depressive symptoms in neurodegenerative diseases. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*, 2015;3(8), 682–693. <http://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i8.682>
12. Rotomskis A, Margevičiūtė R, Germanavičius A, Kaubrys G, Budrys V, Bagdonas, A. Differential diagnosis of depression and Alzheimer's disease with the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *BMC Neurology*, 2015; 15, 57. <http://doi.org/10.1186/s12883-015-0315-3>
13. Beato R, Amaral-Carvalho V, Guimarães H C, Tumas V, Souza CP, Oliveira GN de et al. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* [Internet]. 2012 Apr [cited 2016 Nov 09]; 70(4): 278-280. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2012000400011&lng=en. Epub Feb 24, 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2012005000009>.
14. Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, Scheltens P, O'Brien JT, Bouwman F et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain*, 2016;139(4), 1211–1225. <http://doi.org/10.1093/brain/aww005>
15. Guimarães LC, Ferreira CF. Práticas de neuroimagem como promoção de diagnósticodiferencial entre Demência Frontotemporal e Transtornos Neuropsiquiátricos. VI Mostra Integrada de Iniciação Científica/ IV Seminário Integrado de Pós-Graduação; Jun 2015; Osório; Faculdade Cenecista de Osório – FACOS/CNEC: 2015.
16. Kruse N, Schlossmacher MG, Schulz-Schaeffer WJ, Vanmechelen E, Vanderstichele H, El-Agnaf OM, Mollenhauer BA. First Tetraplex Assay for the Simultaneous Quantification of Total α -Synuclein, Tau, β -Amyloid42 and DJ-1 in Human Cerebrospinal Fluid. *PLoS ONE*, 2016; 11(4), e0153564. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0153564>
17. Mun, Myung-Jin et al. Polymorphisms of small ubiquitin-related modifier genes are associated with risk of Alzheimer's disease in Korean: A case-control study. *Journal of the Neurological Sciences*, 2016; 364, 122 – 127. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.03.023>
18. Gui Y, Liu H, Zhang L, Lv W, Hu X. Altered microRNA profiles in R. *Perspect. Ci. e Saúde* 2017;2(1):113-123.

cerebrospinal fluid exosome in Parkinson disease and Alzheimer disease. *Oncotarget*, 2015;6(35), 37043–37053.

19. van Bloemendaal L, Ijzerman RG, Ten Kulve JS, Barkhof F, Diamant M, Veltman DJ, van Duinkerken E. Alterations in white matter volume and integrity in obesity and type 2 diabetes. *Metab Brain Dis*. 2016 Jun;31(3):621-9. doi: 10.1007/s11011-016-9792-3.

20. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, Marzelli M, Hershey T, Weinzimer SA et al. For the Diabetes Research in Children Network (DirecNet): Alterations in White Matter Structure in Young Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2014; 37(2),332–340. <http://doi.org/10.2337/dc13-1388>

21. Antenor-Dorsey JAV, Meyer E, Rutlin J, Perantie DC., White, NH., Arbelaez AM, Hershey T et al. White Matter Microstructural Integrity in Youth With Type 1 Diabetes. *Diabetes*, 2013;62(2),581–589. <http://doi.org/10.2337/db12-0696>

22. Umegaki H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights. *Clinical Interventions in Aging*, 2014; 9, 1011–1019. <http://doi.org/10.2147/CIA.S48926>

23. Huang CC, Chung CM, Leu HB, Lin LY, Chiu CC, Hsu CY, Chan WL. Diabetes Mellitus and the Risk of Alzheimer's Disease: A Nationwide Population-Based Study. *PLoS ONE*, 2014; 9(1), e87095. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0087095>

24. Van Dijk G, van Heijningen S, Reijne AC, Nyakas C, van der Zee EA, Eisel ULM. Integrative neurobiology of metabolic diseases, neuroinflammation, and neurodegeneration. *Frontiers in Neuroscience*, 2015;9, 173. <http://doi.org/10.3389/fnins.2015.00173>

25. Liu Z, Patil IY, Jiang T, Sancheti H, Walsh JP, Stiles BL et al. High-Fat Diet Induces Hepatic Insulin Resistance and Impairment of Synaptic Plasticity. *PLoS ONE*, 2015; 10(5), e0128274. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0128274>

26. Jayaraman A, Lent-Schochet D, Pike CJ. Diet-induced obesity and low testosterone increase neuroinflammation and impair neural function. *Journal of Neuroinflammation*. 2014;11:162. doi:10.1186/s12974-014-0162-y.

27. Lennertz RC, Medler KA, Bain JL, Wright DE, Stucky CL. Impaired sensory nerve function and axon morphology in mice with diabetic neuropathy. *Journal of Neurophysiology*. 2011;106(2):905-914. doi:10.1152/jn.01123.2010.

28. Mittal, K, Katare, DP. Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: A review. *Diab Met Syndr: Clin Res Rev* 2016; 10(2);144-149. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2016.01.021>

29. Bime C, Zhou T, Wang T, Slepian MJ, Garcia JGN, Hecker L. Reactive oxygen species-associated molecular signature predicts survival in patients with sepsis. *Pulmonary Circulation*, 2016;6(2), 196–201. <http://doi.org/10.1086/685547>

30. Barbosa, KBF, Costa NMB, Alfenas RCG, De Paula SO, MINIM, VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores moduladores. *Rev Nutr.*, Campinas, 2010;23(4): 629-643.

31. Wu N, Shen H, Liu H, Wang Y, Bai Y, Han P. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression in vivo. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15:109. doi:10.1186/s12933-016-0427-0.

32. Suresh S, Vijayakumar T. Correlations of Insulin Resistance and Serum Testosterone Levels with LH:FSH Ratio and Oxidative Stress in Women with Functional Ovarian Hyperandrogenism. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2015;30(3):345-350. doi:10.1007/s12291-014-0447-z.
33. Lee S, Tong M, Hang S, Deochand C, de la Monte S. CSF and Brain Indices of Insulin Resistance, Oxidative Stress and Neuro-Inflammation in Early versus Late Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease & Parkinsonism*. 2013;3:128-. doi:10.4172/2161-0460.1000128.
34. Verdile G, Keane KN, Cruzat VF, Medic S, Sabale M, Rowles J et al. Inflammation and Oxidative Stress: The Molecular Connectivity between Insulin Resistance, Obesity, and Alzheimer's Disease. *Mediators of Inflammation*, 2015;105828. <http://doi.org/10.1155/2015/105828>
35. Huang WJ, Zhang X, Chen WW. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biomedical Reports*, 2016;4(5), 519-522. <http://doi.org/10.3892/br.2016.630>
36. Krumova P, Reyniers L, Meyer M, Lobbestael E, Stauffer D, Gerrits B, Muller L et al. Chemical genetic approach identifies microtubule affinity-regulating kinase 1 as a leucine-rich repeat kinase 2 substrate. *FASEB J* July 2015 29:2980-2992; published ahead of print April 8, 2015, doi:10.1096/fj.14-26232
37. Chung PJ, Song C, Deek J, et al. Tau mediates microtubule bundle architectures mimicking fascicles of microtubules found in the axon initial segment. *Nature Communications*. 2016;7:12278. doi:10.1038/ncomms12278.
38. Magi S, Castaldo P, Macrì ML, et al. Intracellular Calcium Dysregulation: Implications for Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*. 2016;2016:6701324. doi:10.1155/2016/6701324.
39. Domise M, Didier S, Marinangeli C, et al. AMP-activated protein kinase modulates tau phosphorylation and tau pathology in vivo. *Scientific Reports*. 2016;6:26758. doi:10.1038/srep26758.
40. Méphon-Gaspard A, Boca M, Pioche-Durieu C, et al. Role of tau in the spatial organization of axonal microtubules: keeping parallel microtubules evenly distributed despite macromolecular crowding. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016;73(19):3745-3760. doi:10.1007/s00018-016-2216-z.
41. Houck AL, Hernández F, Ávila J. A Simple Model to Study Tau Pathology. *Journal of Experimental Neuroscience*. 2016;10:31-38. doi:10.4137/JEN.S25100.
42. Sydow A, Hochgräfe K, Könen S, et al. Age-dependent neuroinflammation and cognitive decline in a novel Ala152Thr-Tau transgenic mouse model of PSP and AD. *Acta Neuropathologica Communications*. 2016;4:17. doi:10.1186/s40478-016-0281-z.
43. Bukar Maina M, Al-Hilaly YK, Serpell LC. Nuclear Tau and Its Potential Role in Alzheimer's Disease. Wischik CM, Harrington C, eds. *Biomolecules*. 2016;6(1):9. doi:10.3390/biom6010009.
44. Šimić G, Babić Leko M, Wray S, et al. Tau Protein Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies, and Possible Neuroprotective Strategies. Bähler J, ed. *Biomolecules*. 2016;6(1):6. doi:10.3390/biom6010006.
45. Hartmann Ana Paula Barbosa Jeronimo, Almeida Sérgio Monteiro de, Livramento José Antonio, Nitrini Ricardo, Takahashi Daniel, Caramelli Paulo. *R. Perspect. Ci. e Saúde* 2017;2(1):113-123.

- Hyperphosphorylated tau protein in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and other dementias: preliminary findings. *Arq. Neuro-psiquiatr.* [Internet]. 2004 Sep [cited 2016 Nov 09]; 62(3b): 751-755.. <https://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2004000500001>
46. Ilievski V, Kinchen JM, Prabhu R, et al. Experimental Periodontitis Results in Prediabetes and Metabolic Alterations in Brain, Liver and Heart: Global Untargeted Metabolomic Analyses. *Journal of oral biology* (Northborough, Mass). 2016;3(1):10.13188/2377-987X.1000020.
47. Kang Y, Cho M, Kim J, Kwon M, Peak J, Kang S, Yoon S, Song Y. Impaired macrophage autophagy induces systemic insulin resistance in obesity. *Oncotarget*, 2016; 7(24), 35577-35591.
48. Morales-Corraliza J, Wong H, Mazzella MJ, et al. Brain-Wide Insulin Resistance, Tau Phosphorylation Changes, and Hippocampal Neprilysin and Amyloid- β Alterations in a Monkey Model of Type 1 Diabetes. *The Journal of Neuroscience*. 2016;36(15):4248-4258. doi:10.1523/JNEUROSCI.4640-14.2016.
49. Bhat V, Haeberlein B, Avila J. Glycogen synthase kinase 3: a drug target for CNS therapies. *J. Neurochem* 2004;89(6):1313-7
50. Ono M, Watanabe H, Kitada A, Matsumura K, Ihara M, Saji H. Highly Selective Tau-SPECT Imaging Probes for Detection of Neurofibrillary Tangles in Alzheimer's Disease. *Scientific Reports*. 2016;6:34197. doi:10.1038/srep34197.
51. Bedse G, Di Domenico F, Serviddio G, Cassano T. Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: current knowledge. *Frontiers in Neuroscience*. 2015;9:204. doi:10.3389/fnins.2015.00204.
52. Saharia K, Kumar R, Gupta K, Mishra S, Subramaniam JR. A Novel Way of Amelioration of Amyloid Beta Induced Toxicity in *Caenorhabditis elegans*. *Annals of Neurosciences*. 2016;23(3):149-154. doi:10.1159/000449180.
53. Daschil N, Humpel C. Green-Fluorescent Protein+ Astrocytes Attach to Beta-Amyloid Plaques in an Alzheimer Mouse Model and Are Sensitive for Clasmotodendrosis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2016; 8, 75. <http://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00075>