

A influência da resistência à insulina na doença de Alzheimer

The influence of insulin resistance on Alzheimer's disease

La influencia de la resistencia a la insulina en la enfermedad de Alzheimer

Rafaela Cabeda¹, Alissa Tiepo Piva¹, Ângela Maria Cambuzzi², Claiane Vitória Teza³, Isabele Karkow Andreola⁴, Letícia Isabela Giroto², Melissa Marchese⁵, Natália Vivian Loss⁶, Vitória Fagundes¹, Gabriel Cabeda Spalding Alves⁷.

RESUMO

Objetivo: Descrever a correlação entre a resistência à insulina e o desenvolvimento da Doença de Alzheimer. **Revisão bibliográfica:** A Doença de Alzheimer é a forma mais frequente de demência neurodegenerativa, caracterizada pela perda de células nervosas e destruição sináptica, especialmente em áreas cerebrais ligadas à função cognitiva, como o córtex cerebral e hipocampo. A patologia envolve o acúmulo de placas de beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares formados pela proteína tau, comprometendo o desempenho neurológico e bloqueando sinais elétricos. Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 apresentam resistência à insulina sistêmica, que pode contribuir para o desenvolvimento da patologia em questão, pois a resistência à insulina cerebral reduz a captação de glicose pelos neurônios, prejudicando a neuroplasticidade e a cognição. Pesquisas buscam novas terapias, como imunoterapias, para evitar neuroinflamação e acúmulo de proteínas. **Considerações finais:** A resistência à insulina no cérebro dificulta a captação de glicose pelos neurônios, contribuindo para o desenvolvimento e progressão da Doença de Alzheimer. Futuras pesquisas devem focar em estratégias terapêuticas que modulam essa resistência para melhorar a prevenção e tratamento da doença.

Palavras-chave: Insulina, Resistência à insulina, Doença de Alzheimer, Diabetes Mellitus tipo 2.

ABSTRACT

Objective: Describe the correlation between insulin resistance and the development of Alzheimer's disease. **Literature review:** Alzheimer's disease is the most common form of neurodegenerative dementia, characterized by the loss of nerve cells and synaptic destruction, especially in brain areas associated with cognitive function, such as the cerebral cortex and hippocampus. The pathology involves the accumulation of beta-amyloid plaques and neurofibrillary tangles formed by tau protein, compromising neurological performance and blocking electrical signals. Patients with type 2 diabetes mellitus exhibit systemic insulin resistance, which may contribute to the development of the disease in question, as brain insulin resistance

¹ ATITUS Educação, Passo Fundo - RS.

² Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai (URI), Erechim - RS.

³ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC), Porto Alegre - RS.

⁴ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ), Ijuí - RS.

⁵ Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo - RS.

⁶ Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFSPA), Porto Alegre - RS.

⁷ Hospital Divina Providência (HDP), Porto Alegre - RS.

reduces glucose uptake by neurons, impairing neuroplasticity and cognition. Research is exploring new therapies, such as immunotherapies, to prevent neuroinflammation and protein accumulation. **Conclusions:** Insulin resistance in the brain impairs glucose uptake by neurons, contributing to the development and progression of Alzheimer's disease. Future research should focus on therapeutic strategies that modulate this resistance to improve prevention and treatment of the disease.

Keywords: Insulin, Insulin resistance, Alzheimer's Disease, Type 2 Diabetes Mellitus.

RESUMEN

Objetivo: Describir la correlación entre la resistencia a la insulina y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. **Revisión bibliográfica:** La enfermedad de Alzheimer es la forma más frecuente de demencia neurodegenerativa, caracterizada por la pérdida de células nerviosas y la destrucción sináptica, especialmente en áreas cerebrales asociadas con la función cognitiva, como el córtex cerebral y el hipocampo. La patología implica la acumulación de placas de beta-amiloide y enredos neurofibrilares formados por la proteína tau, comprometiendo el rendimiento neurológico y bloqueando las señales eléctricas. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presentan resistencia a la insulina sistémica, lo que puede contribuir al desarrollo de la enfermedad en cuestión, ya que la resistencia a la insulina cerebral reduce la captación de glucosa por los neuronas, perjudicando la neuroplasticidad y la cognición. Las investigaciones buscan nuevas terapias, como las inmunoterapias, para evitar la neuroinflamación y la acumulación de proteínas. **Consideraciones finales:** La resistencia a la insulina en el cerebro dificulta la captación de glucosa por las neuronas, contribuyendo al desarrollo y progresión de la enfermedad de Alzheimer. Las futuras investigaciones deben centrarse en estrategias terapéuticas que modulen esta resistencia para mejorar la prevención y el tratamiento de la enfermedad.

Palabras clave: Insulina, Resistencia a la insulina, Enfermedad de Alzheimer, Diabetes Mellitus tipo 2.

INTRODUÇÃO

Frisado pelo quadro de neurodegeneração progressiva e majoritariamente cortical, a doença de Alzheimer (DA) é um tipo de demência preponderante na atualidade. Com características de um declínio gradual da memória, linguagem, habilidades complexas cognitivas e de vida diária, além de manifestações de depressão e agressividade, há uma previsão considerável de que a população global de pacientes com DA ultrapassará os 150 milhões, até o ano de 2050 (PENG Y, et al., 2024).

A veracidade dos fundamentos fisiopatológicos da doença de Alzheimer ainda não está totalmente consolidada, mas a formação de placas extracelulares de β -amiloide e emaranhados neurofibrilares intracelulares compostos por tau hiperfosforilada é amplamente reconhecida. Esses depósitos patológicos estão intimamente associados à disfunção sináptica, à neurodegeneração e à morte neuronal. Além disso, diversos mecanismos patológicos, como o estresse oxidativo, a inflamação crônica e os danos vasculares, têm sido implicados na progressão da doença. Recentemente, a resistência à insulina surgiu como um fator crítico nesse contexto, oferecendo novas perspectivas para a compreensão da complexidade molecular subjacente à DA (DE OLIVEIRA GJM, et al., 2020).

A resistência à insulina se manifesta quando as células-alvo não respondem adequadamente à insulina, o que desencadeia uma série de disfunções metabólicas. Esse processo é particularmente crítico no cérebro, pois os receptores de insulina, que são expressos em alta densidade em regiões como o hipocampo e o córtex cerebral, desempenham papéis fundamentais na regulação da sinalização sináptica e na modulação da memória e do aprendizado. A responsividade reduzida à insulina pode ser atribuída a diversos fatores, incluindo a regulação negativa dos receptores de insulina e disfunções na cascata de sinalização. Esses distúrbios afetam diretamente as funções cognitivas e contribuem para o comprometimento neurológico (SEDZIKOWSKA A e SZABLEWSKI L, 2021).

A conexão entre resistência à insulina e a DA tem ganhado destaque, à medida que evidências sugerem que a DA pode ser uma manifestação cerebral de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), muitas vezes referida como "diabetes tipo 3". Tal hipótese é reforçada pelo fato de que a resistência à insulina no cérebro compartilha mecanismos patológicos comuns com o DM2, como o estresse oxidativo e a neuroinflamação. Esses fatores contribuem para o acúmulo de proteínas anormais, como β -amiloide e tau, o que favorece a degeneração neuronal e o declínio cognitivo característico da DA (MICHAILIDIS M, et al., 2022).

De forma hegemônica, a doença de Alzheimer tornou-se uma demência recorrente e é caracterizada por notáveis deficiências neuropatológicas e cognitivas, trazendo crescente interesse nas pesquisas científicas para melhor entendimento desta correlação. Há indícios que a oscilação nos níveis de insulina provavelmente desempenham uma função substancial tanto nos sintomas clínicos quanto na fisiopatologia da DA por efeito da repercussão sobre o estresse oxidativo, desequilíbrio metabólico e inflamação crônica, entretanto são resultados que divergem entre pesquisadores, mostrando assim a necessidade de uma revisão atualizada e abrangente da literatura existente (HAMZÉ R, et al., 2022).

Assim, a presente revisão pretendeu avaliar as relações entre a resistência à insulina e a doença de Alzheimer, explorando como essas interações influenciam o desenvolvimento e a progressão da doença, além de destacar possíveis implicações terapêuticas.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência neurodegenerativa, caracterizada pela destruição progressiva e significativa das células do sistema nervoso central, responsáveis pela condução dos sinais nervosos, resultando em perda sináptica. Essa degeneração ocorre em áreas específicas do cérebro, principalmente nas regiões responsáveis por funções cognitivas, como o córtex cerebral e o hipocampo (DE OLIVEIRA GJM, et al., 2021).

Essa patologia é histologicamente caracterizada pelo processamento inadequado de certas proteínas no sistema nervoso central, resultando em fragmentos proteicos tóxicos e mal cortados, além da formação de placas senis compostas por acúmulos de peptídeos beta-amiloides ao redor dos neurônios. Também são observados emaranhados neurofibrilares, formados por conglomerados de proteína tau, que normalmente regula o transporte axonal. Esses fatores comprometem o funcionamento neurológico, bloqueando a transmissão dos sinais elétricos e prejudicando a comunicação entre os neurônios (MENEZES LMS, et al., 2020).

A DA afeta principalmente a população idosa, iniciando com a perda da memória recente e progredindo para a deterioração das funções cognitivas e neuropsiquiátricas. Nos estágios mais avançados, surgem sintomas comportamentais como agressividade, depressão, apatia, lentidão e dificuldades de concentração. Sem um tratamento adequado, a oscilação da memória e a perda das funções cognitivas e motoras podem se tornar graves, exigindo cuidados especiais, especialmente nos estágios mais avançados da doença (CAETANO LAO, et al., 2017).

Nesse sentido, pode ser classificada de acordo com a idade de início dos sintomas. Pacientes que apresentam os primeiros sinais antes dos 65 anos são diagnosticados com DA precoce, enquanto aqueles com 65 anos ou mais são classificados com DA tardia. Estima-se que mais da metade dos casos de Alzheimer são atribuídos a fatores genéticos, como o polimorfismo da apolipoproteína E (SILVA MVF, et al., 2019). Além disso, existem fatores de risco modificáveis que podem ser evitados ao longo da vida, como o sedentarismo, baixo nível de escolaridade na infância, uso indiscriminado de álcool e isolamento social, os quais aumentam as chances de desenvolver Alzheimer na vida adulta. É crucial adotar medidas para mitigar esses fatores, que podem, futuramente, desencadear a DA (BARBARA XS, et al., 2024).

O tratamento pode ser dividido em abordagens não farmacológicas e farmacológicas. O tratamento não farmacológico busca envolver equipes multidisciplinares no cotidiano do paciente, com o objetivo de oferecer

cuidados, informações e suporte tanto ao paciente quanto ao cuidador. Já o tratamento farmacológico visa a redução dos sintomas e, na maioria dos casos, é realizado com a rivastigmina, que atua inibindo as enzimas acetilcolinesterase e butirilcolinesterase. No entanto, a rivastigmina pode causar efeitos colaterais como danos gastrointestinais e ganho de peso. Além disso, existem tratamentos comportamentais voltados para o manejo da depressão, frequentemente associada à doença, que podem resultar em melhorias indiretas para os pacientes (CHU LW, 2024; BURILLO J, et al., 2021).

Resistência à insulina

A insulina é um hormônio peptídico produzido pelas células beta das ilhotas de Langerhans no pâncreas, composto por 51 aminoácidos organizados em duas cadeias. Sua função primordial é manter os níveis de glicose no sangue dentro de limites normais, prevenindo hiperglicemia. Ela exerce essa função promovendo a entrada de glicose nas células, principalmente ao estimular os transportadores de glicose, como o GLUT 4, que estão presentes em vários tecidos do corpo (KELLAR D e CRAFT S, 2020). Além de sua função periférica, a insulina tem um papel central na cognição. No cérebro, ela regula a sinalização neuronal e a plasticidade sináptica, processos essenciais para a memória e o aprendizado. A presença de receptores de insulina em áreas cognitivamente relevantes, como o hipocampo e o córtex pré-frontal, reforça sua importância na modulação das funções cognitivas. Alterações na sinalização da insulina no cérebro estão diretamente associadas a déficits cognitivos e ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (HAMZÉ R, et al., 2022).

Papel da insulina no cérebro e na cognição

A resistência à insulina, um fator crucial no desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ocorre quando os tecidos do corpo se tornam menos responsivos à insulina, resultando em uma captação atenuada de glicose. No cérebro, essa resistência se manifesta de maneira semelhante, com as células nervosas perdendo a capacidade de responder de forma eficaz à insulina. Esse processo pode ser desencadeado por uma série de alterações moleculares, como a redução do número de receptores de insulina na superfície celular, a diminuição da afinidade desses receptores pela insulina, ou disfunções na cascata de sinalização que normalmente é ativada após a ligação da insulina ao receptor. Essas disfunções são frequentemente exacerbadas pela ativação de vias inflamatórias e de estresse oxidativo, que interferem ainda mais na sinalização da insulina. Já no nível celular, essas alterações comprometem a neuroplasticidade, afetam a regulação de neurotransmissores e dificultam a captação de glicose pelos neurônios, especialmente aqueles que dependem do transportador GLUT4 (ARNOLD SE, et al., 2018)

No cérebro essa resistência pode comprometer a capacidade de regular o metabolismo, não só no sistema nervoso central, mas também na periferia, além de impactar negativamente a cognição e o humor. Esse fenômeno é particularmente relevante nos efeitos cognitivos associados ao DM2, onde a resistência à insulina sistêmica pode desencadear resistência cerebral e disfunção neural; nas demências neurodegenerativas ligadas ao DM2, em que a resistência à insulina sistêmica pode acelerar processos patológicos; e nas demências neurodegenerativas independentes do DM2, onde a resistência à insulina cerebral ocorre sem a presença de resistência sistêmica. Embora as interações entre resistência à insulina, função cognitiva e doenças neurodegenerativas ainda não sejam completamente esclarecidas, essas conexões continuam a ser um foco central de investigação científica (KULLENBERG H, et al., 2024).

Relação entre resistência à insulina e doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer representa a principal causa de demência e sua prevalência está projetada para aumentar em consonância com o envelhecimento da população, que tem sido progressivamente associada à resistência à insulina, especialmente à resistência à insulina cerebral. A disfunção na sinalização da insulina no cérebro desempenha um papel crítico na patogênese da doença de Alzheimer. A resistência à insulina no sistema nervoso central resulta em uma redução na captação de glicose pelos neurônios, comprometendo a produção de energia essencial para a manutenção das funções cognitivas e sinápticas. Além disso, a insulina é vital para o metabolismo cerebral, desempenhando um papel na regulação da homeostase proteica, incluindo a modulação dos níveis de β -amiloide, uma proteína que, quando acumulada de maneira patológica,

forma placas que são características distintivas da doença de Alzheimer. A ineficácia do cérebro em responder adequadamente à insulina pode, portanto, amplificar o acúmulo de β -amiloide e acelerar o progresso da neurodegeneração (KELLAR D e CRAFT S, 2020).

Ademais, no estágio inicial da DA, observa-se um comprometimento sináptico significativo. Isso porque a insulina exerce uma função essencial na formação e manutenção das sinapses, influenciando processos críticos como a potenciação e a depressão a longo prazo, isto é, a resistência à insulina cerebral pode, assim, comprometer a integridade sináptica. Em relação à resistência à insulina periférica, ela tem sido correlacionada com uma diminuição no metabolismo da glicose em regiões cerebrais vulneráveis à doença de Alzheimer, especialmente em adultos de meia-idade e cognitivamente saudáveis com pré-diabetes ou diabetes tipo 2 recentemente diagnosticada. Esses resultados indicam uma interação entre resistência à insulina, metabolismo da glicose e comprometimento sináptico, o que pode contribuir para a progressão da doença de Alzheimer (ANDRADE LJDEO, et al., 2024).

Relação entre a resistência à insulina e a doença de Alzheimer

A interação entre agregados de proteína β -amiloide ($A\beta$) e resistência à insulina está profundamente interligada com o processamento da proteína precursora amiloide (APP), que é regulado pela insulina em condições normais. A insulina desempenha um papel crucial na promoção do processamento não amiloidogênico da APP, limitando a formação de $A\beta$. No entanto, a deficiência na sinalização da insulina pode resultar em menor degradação de $A\beta$ pela enzima degradadora de insulina (IDE), levando ao acúmulo de $A\beta$ no cérebro e contribuindo para a formação de placas amiloides (SEDZIKOWSKA A e SZABLEWSKI L, 2021). Assim, a resistência à insulina pode intensificar a neurodegeneração ao favorecer a formação de agregados extracelulares de $A\beta$, que se tornam neurotóxicos e comprometem a plasticidade sináptica. Esse cenário agrava o risco de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer, onde a depuração inadequada de $A\beta$ exacerba os déficits cognitivos associados (DE OLIVEIRA GJM, et al., 2020).

A Doença de Alzheimer é caracterizada por um processo inflamatório complexo, onde a proteína β -amiloide desempenha um papel crucial na neuroinflamação. O acúmulo de $A\beta$ resulta na ativação persistente de células gliais e na subsequente liberação de citocinas inflamatórias, como interleucinas e fatores de crescimento, que promovem lesões neuronais e contribuem para a disfunção sináptica. Este processo inflamatório é exacerbado pela resistência à insulina, que, ao aumentar o acúmulo de produtos de glicação avançada (AGEs) e ativar o receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE), no sistema nervoso central, intensifica a neurodegeneração. A neuroinflamação, evidenciada pelo aumento de citocinas e infiltração de células microgliais nas placas amiloides, está associada a danos oxidativos e à disfunção do sistema colinérgico, o que pode levar ao agravamento da resistência à insulina no cérebro de pacientes com DA. No entanto, ressalta-se que o seu papel na DA não está estabelecido de forma conclusiva, bem como a eficácia de terapias anti-inflamatórias (MICHAILIDIS M, et al., 2022; KULLENBERG H, et al., 2024).

Um estudo de coorte longitudinal revelou que indivíduos com diabetes mellitus apresentaram um risco 65% maior de desenvolver DA em comparação àqueles sem a condição. Em outro estudo, que acompanhou mais de 6.000 idosos durante dois anos, foi observado que o DM dobrou o risco de Alzheimer (OTT A, et al., 1999; ARVANITAKIS Z, et al., 2004). Adicionalmente, um estudo prospectivo indicou que níveis elevados de glicose no sangue, bem como o DM2 mal controlado, aumentam significativamente o risco de demência, mesmo em indivíduos sem diagnóstico clínico de diabetes (CRANE K, et al., 2013; RHEA EM, et al., 2024).

Intervenções

Com uma variedade de estudos sobre o assunto, atualmente, sabe-se que a resistência à insulina e a deficiência desse hormônio no cérebro associam-se, de diferentes formas, a fatores que causam disfunção cognitiva, e, por isso, abordagens e intervenções relacionadas à Doença de Alzheimer vêm expondo cada vez mais essa relação. A administração intranasal de insulina é uma das intervenções promissoras relacionadas à resistência cerebral à insulina - comumente observada em pacientes no início da doença. Após variados ensaios clínicos e estudos com diferentes grupos, essa abordagem mostrou, principalmente em pacientes em estágio leve ou precoce, melhoras na memória episódica, na recordação de informações

verbais, orientações, interações sociais, entre outros processos cognitivos. Assim como essa intervenção, outras insulinoterapias seguem sendo estudadas e analisadas na busca por prevenção e minimização dos sintomas de Alzheimer (SEDZIKOWSKA A e SZABLEWSKI L, 2021). A doença de Alzheimer, por ser um distúrbio neurodegenerativo, sofre grande influência da alimentação ao longo de seu percurso. Estilos alimentares saudáveis apontam para a redução do risco desta e de outras demências. A dieta composta por todos os grupos alimentares, como carboidratos, proteínas, verduras e saladas, contribui para um melhor funcionamento da glicose na circulação sanguínea. A prática de exercícios físicos atua principalmente na neurogênese, exercendo efeito anti-inflamatório e, assim, melhorando as características fisiológicas da DA (GOMES MS, 2023).

Fármacos como a metformina e a insulina desempenham um papel fundamental na regulação da resistência à insulina, um fator de risco significativo para a doença de Alzheimer (DA). A metformina aumenta a sensibilidade à insulina e ativa a proteína quinase ativada por AMP (AMPK), o que pode diminuir a inflamação, o estresse oxidativo e os níveis da proteína beta-amiloide (A β) no cérebro, uma característica da DA. A insulina é crucial para a comunicação cerebral, e sua resistência pode resultar em disfunção neuronal e acúmulo de A β . Dessa forma, a correção da resistência à insulina com esses medicamentos pode ter efeitos neuroprotetores, auxiliando no retardamento ou redução do desenvolvimento do Alzheimer (MATIOLI MNPS e NITRINI R, 2015).

Novas direções e terapias promissoras

A DA patologicamente, é descrita centralmente por placas e emaranhados neurofibrilares, compostos principalmente por peptídeo A β e proteína tau acumulados, que propiciam a morte neuronal. Tendo isso em vista, tratamentos terapêuticos trabalhados nos últimos anos exploram medicamentos, enzimas e suplementos que, de diferentes modos, se relacionam com tau e A β , e criam perspectivas animadoras para atenuar os declínios cognitivos da doença (TONG B, et al., 2024; WILLETTE AA, et al., 2015).

As primeiras abordagens tiveram foco no trabalho com A β , mas muitos ensaios clínicos mostraram-se ineficientes e fracassados. Na atualidade, o foco está nas imunoterapias com tau, que, ao que os estudos indicam, tem direta relação com a causa dos sintomas de Alzheimer. A imunização de forma ativa apresenta-se como uma opção potencial, entretanto, é capaz de provocar reações imunitárias variadas, ocasionando um direcionamento prejudicial ao caso. Por outro lado, a opção passiva, além de ser uma solução promissora, reduz riscos de efeitos imunológicos adversos, possibilita maior especificidade com o alvo e, ainda, tratamentos melhor adaptados para o paciente. Assim, abordagens terapêuticas com tau deverão entrar em ensaios clínicos não só na busca por tratamentos, mas também por métodos e imunoterapias eficientes na prevenção da Doença de Alzheimer (CONGDON EE e SIGURDSSON EM, 2018; WELLER J e BUDSON A, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência à insulina desempenha um papel crucial na progressão da Doença de Alzheimer, impactando diretamente a função cognitiva e acelerando a neurodegeneração. No cérebro, essa resistência prejudica a sinalização sináptica e o metabolismo da glicose, facilitando o acúmulo patológico de proteínas β -amiloide e tau, que são essenciais para o desenvolvimento da DA. Embora a correlação entre resistência à insulina e DA esteja bem estabelecida, as limitações atuais incluem a complexidade dos mecanismos biológicos envolvidos e a variabilidade na eficácia dos tratamentos. Assim, futuras pesquisas devem aprofundar a compreensão desses mecanismos e explorar novas estratégias terapêuticas que visem a modulação da resistência à insulina para melhorar a gestão e a prevenção da Doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

1. ANDRADE LJDEO, et al. Brain insulin resistance and Alzheimer's disease: a systematic review. *Dementia & neuropsychologia*, 2024; 18: e20230032.
2. ARNOLD SE, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nature reviews. Neurology*, 2018; 14(3):168–181.

3. ARVANITAKIS Z, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Archives of Neurology*, 2004; 61: 661-666.
4. BARBARA XS, et al. Principais fatores de risco modificáveis para a demência de Alzheimer. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2024; 24(1): e14785.
5. BURILLO J, et al. Insulin resistance and diabetes mellitus in Alzheimer's disease. *Cells (Basel, Switzerland)*, 2021; 10(5): 1236.
6. CAETANO LAO, et al. Alzheimer, sintomas e grupos: uma revisão integrativa. *Revista do NESME*, 2017; 14(2): 1-27.
7. CHU LW. Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. *Xianggang yi xue za zhi [Hong Kong Medical Journal]*, 2012; 18(3): 228-237.
8. CONGDON EE e SIGURDSSON EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 2018; 1: 1-37.
9. CRANE PK, et al. Glucose levels and risk of dementia. *The New England Journal of Medicine*, 2013; 369: 540-548.
10. DE OLIVEIRA GJM, et al. Fisiopatologia e desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 3 e sua relação com a doença de Alzheimer. *BRASPEN Journal*, 2021; 4(35): 421-426.
11. GOMES MS. A importância da atividade física na prevenção de doenças crônicas não transmissíveis. *Studies in Health Sciences*, 2023; 1(3): 45-60.
12. HAMZÉ R, et al. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: Shared molecular mechanisms and potential common therapeutic targets. *International journal of molecular sciences*, 2022; 23(23): 15287.
13. KELLAR D e CRAFT S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*, 2020; 19: 758-766.
14. KULLENBERG H, et al. Correlations between insulin-degrading enzyme and metabolic markers in patients diagnosed with type 2 diabetes, Alzheimer's disease, and healthy controls: a comparative study. *Endocrine*, 2024; 84(2): 450-458.
15. MATIOLI MNPS e NITRINI R. Mechanisms linking brain insulin resistance to Alzheimer's disease. *Dementia & neuropsychologia*, 2015; 9(2): 96-102.
16. MENEZES LMS, et al. Relação entre doença de Alzheimer e diabetes mellitus tipo 2. *Brazilian Journal of Health Review*, 2020; 3(6): 16326-16334.
17. MICHAILIDIS M, et al. Alzheimer's disease as type 3 diabetes: Common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022; 23: 2687.
18. OTT A, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, 1999; 53: 1937-1942.
19. PENG Y, et al. True or false? Alzheimer's disease is type 3 diabetes: Evidences from bench to bedside. *Ageing research reviews*, 2024; 99(102383): 102383.
20. RHEA EM, et al. State of the science on brain insulin resistance and cognitive decline due to Alzheimer's disease. *Aging and Disease*, 2024; 15: 1688-1725.
21. SEDZIKOWSKA A e SZABLEWSKI L. Insulin and insulin resistance in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 1: 1-23.
22. SILVA MVF, et al. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science*, 2019; 26(1): 33.
23. TONG B, et al. Targeting dysregulated lipid metabolism for the treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Current advancements and future prospects. *Neurobiology of Disease*, 2024; 196: 106505.
24. WELLER J e BUDSON A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, 2018; 1: 1-9.
25. WILLETTE AA, et al. Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults at risk for Alzheimer disease. *JAMA Neurology*, 2015; 72(9): 1013.