



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**  
**GRADUAÇÃO EM LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**BERNARDO HAAS DE ABREU**

**ALTERAÇÕES METABÓLICAS ASSOCIADAS AO DECLÍNIO COGNITIVO E  
NEURODEGENERAÇÃO NO CÉREBRO DIABÉTICO**

**FLORIANÓPOLIS – SC**

**2020**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Abreu, Bernardo Haas

Alterações metabólicas associadas ao declínio cognitivo e neurodegeneração no cérebro diabético / Bernardo Haas Abreu ; orientador, Naiara Cristina Lucredi, 2020.

79 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Graduação em Ciências Biológicas, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Ciências Biológicas. 2. diabetes. 3. neurodegeneração. 4. declínio cognitivo. 5. neurotoxicidade. I. Lucredi, Naiara Cristina. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Ciências Biológicas. III. Título.

**BERNARDO HAAS DE ABREU**

**ALTERAÇÕES METABÓLICAS ASSOCIADAS AO DECLÍNIO COGNITIVO E  
NEURODEGENERAÇÃO NO CÉREBRO DIABÉTICO**

TCC apresentado ao Departamento de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para obtenção do título de Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientadora: Ma. Naiara Cristina Lucredi

**FLORIANÓPOLIS, NOVEMBRO DE 2020**

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a toda a minha família, em especial aos meus pais, que foram meus pilares de sustentação durante esses seis árduos anos de graduação, sempre me incentivando e motivando a ir em busca dos meus sonhos.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a todos os professores que me apresentaram essa fascinante área das ciências. Em segundo lugar, agradeço à minha família pelo apoio psicológico e incentivo que me fizeram concluir este curso. Aos meus colegas da universidade que ajudaram e me motivaram para passar por cada fase da graduação.

À minha orientadora, Naiara Lucredi, pela dedicação em me ensinar tudo sobre o laboratório de bioquímica e a tecer este trabalho. Aos demais colegas do laboratório e à professora Alexandra Latini que me abriu as portas para ingressar na área da bioquímica.

Agradeço a todos os meus amigos que em algum momento me ajudaram e contribuíram com incentivos ao meu trabalho e formação.

## EPÍGRAFE

“Não é na ciência que está a felicidade,  
mas na aquisição da ciência”.

(Edgar Allan Poe)

## RESUMO

O diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia crônica devido à falta de secreção ou falha na sinalização de insulina. A prevalência desta patologia vem crescendo dramaticamente no mundo, gerando impactos negativos na qualidade de vida dos pacientes. O DM provoca alterações vasculares, como acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana, doença vascular periférica, nefropatia, retinopatia e neuropatia. Além disso, leva ao declínio cognitivo com aumentado risco de demência. Muitos estudos com pacientes diabéticos indicaram risco aumentado para o desenvolvimento de doenças como Alzheimer (DA) e Parkinson (DP). Entretanto, os mecanismos pelos quais o DM favorece o declínio cognitivo e neurodegeneração ainda não estão totalmente elucidados. Neste contexto, este trabalho teve como objetivo verificar as principais alterações metabólicas presentes no DM associadas ao declínio cognitivo e neurodegeneração através de uma pesquisa bibliográfica, a qual lançou mão de artigos científicos, dissertações e teses acadêmicas. A patofisiologia do declínio cognitivo e neurodegeneração em diabéticos é multifatorial, envolvendo a ativação de vias neurotóxicas, alterações hormonais e processos inflamatórios. As vias neurotóxicas são ativadas por excesso de glicose intracelular, que culminam em desvios na via glicolítica para vias marginais, como a via dos polióis e das hexosaminas, e para a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). A hiperglicemia afeta também a função mitocondrial, na medida em que a alta concentração de glicose aumenta o vazamento de elétrons da cadeia respiratória, gerando ERO. Em DA e DP também ocorre essa complicação, confirmando que o estresse oxidativo favorece a neurodegeneração. Desequilíbrios no ciclo de vida da mitocôndria também contribuem para a patofisiologia do declínio cognitivo e neurodegeneração. A desregulação dos processos da dinâmica mitocondrial estão presentes em patologias neurológicas, como a doença de Charcot-Marie-Toth do tipo 2A. Também estão relacionadas à fisiopatologia de doenças neurológicas associadas ao envelhecimento, como DA e DP. No cérebro de animais de DM, há um aumento na fissão mitocondrial. Além disso, evidências demonstram que no hipocampo de ratos diabéticos com hiperglicemia a autofagia encontra-se diminuída, podendo levar ao acúmulo de mitocôndrias disfuncionais e morte neuronal. Um hormônio importante na manutenção da integridade cognitiva é a insulina. Ela promove o metabolismo sináptico adequado, a síntese de proteínas e a sobrevivência neuronal, dentre outras funções. Em modelos animais com resistência à insulina houve um comprometimento na função do receptor de insulina, resultando em alterações nos componentes do citoesqueleto, que levaram à lesão sináptica e perda neuronal. Outro fator relevante para as características fisiopatológicas de declínio cognitivo são alterações nos níveis de glicocorticoides (GCs). Níveis basais elevados deste hormônio foram relatados em pacientes com DM. Muitas evidências apoiam que estresse crônico (ou GCs altos) causam atrofia hipocampal e aumentam a resistência à insulina. Por fim, foi observado que o acúmulo de citocinas pró-inflamatórias no cérebro de pacientes diabéticos desempenham um papel importante no dano neuronal. As vias do poliol, da PKC, da MAPK e o aumento na produção de AGEs agem direta ou indiretamente na neuroinflamação. Todas essas alterações metabólicas parecem ter como origem a

hiperglicemia e aspectos da sinalização da insulina, ressaltando a importância do diagnóstico precoce do DM, a fim de manter a homeostase glicêmica e garantir o aporte e função da insulina.

**Palavras-chave:** diabetes, neurodegeneração, declínio cognitivo, neurotoxicidade, disfunção mitocondrial, neuroinflamação, resistência à insulina.

## ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia due to lack of secretion or failure in insulin signaling. The prevalence of this pathology has been increasing dramatically in the world, generating negative impacts on the quality of life of patients, since DM causes vascular changes, such as stroke, coronary artery disease, peripheral vascular disease, nephropathy, retinopathy and neuropathy. In addition, DM leads to cognitive decline with increased risk of dementia. Many studies with diabetic patients have indicated an increased risk for the development of diseases such as Alzheimer's (AD) and Parkinson's (PD), however, the mechanisms by which DM favors cognitive decline and neurodegeneration are still not fully understood. In this context, this study aimed to verify the main metabolic changes present in DM associated with cognitive decline and neurodegeneration through a literature search, which used scientific articles, dissertations and academic theses. The pathophysiology of cognitive decline and neurodegeneration in diabetics is multifactorial, involving the activation of neurotoxic pathways, hormonal changes and inflammatory processes. Neurotoxic pathways are activated by an excess of intracellular glucose, which culminates in deviations in the glycolytic pathway to marginal pathways, such as the polyols and hexosamines pathway and formation of advanced glycation end products (AGEs), potentiating the production of reactive oxygen species (ROS). Hyperglycemia also affects mitochondrial function, since the high glucose concentration increases the leakage of electrons from the respiratory chain, generating ROS. In AD and PD this complication also occurs, confirming that oxidative stress favors neurodegeneration. Imbalances in the mitochondria life cycle also contribute to the pathophysiology of cognitive impairment and neurodegeneration. The deregulation of mitochondrial dynamics is also found in neurological pathologies, such as Charcot-Marie-Toth type 2A disease. It is also related to the pathophysiology of neurological diseases associated with aging, such as AD and PD. In DM animal models, there is an increased mitochondrial fission in brain. In addition, evidence demonstrates that in the hippocampus of diabetic rats with hyperglycemia, autophagy is decreased, which can lead to the accumulation of dysfunctional mitochondria and neuronal death. An important hormone for maintaining cognitive integrity is insulin. It promotes adequate synaptic metabolism, protein synthesis and neuronal survival, among other functions. In animal models with insulin resistance there was an impairment in the function of the insulin receptor, resulting in changes in the components of the cytoskeleton, which led to synaptic injury and neuronal loss. Another relevant factor for the pathophysiological characteristics of cognitive decline are changes in the levels of glucocorticoids (GCs). Elevated basal levels of this hormone have been reported in patients with DM. Much evidence supports that chronic stress (or high GCs) causes hippocampal atrophy and increases insulin resistance. Finally, accumulation of pro-inflammatory cytokines in the brain of diabetic patients play an important role in neuronal damage. The polyol, PKC, MAPK pathways and the increase in AGE production act directly or indirectly on neuroinflammation. All of these metabolic changes appear to be originated from hyperglycemia and aspects of insulin signaling, highlighting the importance of early diagnosis of DM, in order to maintain glycemic homeostasis and ensure insulin supply and function.

**Key-words:** diabetes, neurodegeneration, cognitive impairment, neurotoxicity, mitochondrial dysfunction, neuroinflammation, insulin resistance.

## LISTA DE ABREVIações

**ADA:** Associação Americana de Diabetes

**ADP:** Difosfato de adenosina

**AGES:** Produtos finais de glicação avançada

**AIDS:** Síndrome da imunodeficiência humana

**AKT:** Proteína cinase B

**AMP:** Monofosfato de adenosina

**AMPK:** Proteína cinase ativada por AMP

**ANLS:** lançadeira de lactato astrócito-neurônio

**ANOVA:** Análise de variância

**AP-1:** proteína ativadora 1

**ATF6:** Fator de ativação transcricional 6

**ATGs:** Proteínas relacionadas à autofagia

**ATP:** Trifosfato de adenosina

**BAD:** Proteína pró-apoptótica

**BECN1:** Beclina 1

**BDNF:** Fator neurotrófico derivado do encéfalo

**CHOP:** Proteína homóloga à proteína de ligação à CCAT

**DA:** Doença de Alzheimer

**DAPI:** 4',6'-diamino-2-fenil-indol

**DM:** Diabetes *mellitus*

**DM1:** Diabetes *mellitus* do tipo 1

**DM1A:** Diabetes *mellitus* com presença de auto-anticorpos

**DM1B:** Diabetes *mellitus* idiopática

**DM2:** Diabetes *mellitus* do tipo 2

**DMB:** 1,2-diamino-4,5-methilenodioxibenzeno

**DMEM:** Meio Eagle's com modificação de Dulbecco

**DMSO:** Dimetilsulfóxido

**DNA:** Ácido desoxirribonucleico

**DP:** Doença de Parkinson

**Drp1:** Proteína 1 relacionada à dinamina

**EAATs:** Transportadores de aminoácidos excitatórios

**EDTA:** Ácido diaminotetracético

**EGTA:** Ácido tetracético etileno-bis (oxietilenonitrilo)

**ERK1/2:** Cinases reguladas por sinais extracelulares 1/2

**ERO:** Espécies reativas de oxigênio

**ERRs:** Receptores relacionados ao estrogênio

**ERR $\alpha$ :** Receptor relacionado ao estrogênio  $\alpha$

**ERR $\beta$ :** Receptor relacionado ao estrogênio  $\beta$

**ERR $\gamma$ :** Receptor relacionado ao estrogênio  $\gamma$

**F1-ATPase:** Componente catalítico solúvel da ATP-sintase

**FAD:** Dinucleotídeo de flavina-adenina oxidado

**FADH2:** Dinucleotídeo de flavina-adenina reduzido

**FIP200:** Proteína de 200 kDa da família de proteínas de interação FAK

**Fis1:** Proteína de fissão 1

**FMN:** Mononucleotídeo de flavina

**Fo-ATPase:** Componente hidrofóbico da ATP-sintase sensível à oligomicina

**GAPDH:** Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase

**GFAP:** Proteína glial fibrilar ácida

**GFAT:** Glutamina: frutose-6-fosfato aminotransferase

**Gln:** Glutamina

**GLO1:** Glioxalase 1

**GLO2:** Glioxalase 2

**GLS:** Glutaminases

**Glu:** Glutamato

**GluR:** Receptores glutamatérgicos

**GLUT1:** Transportador de Glicose 1

**GLUT3:** Transportador de Glicose 3

**GLUTs:** Transportadores de Glicose

**GRs:** Receptores de glicocorticoides

**GS:** Glutamina sintetase

**GSH:** Glutathiona reduzida

**GSK3 $\beta$ :** Glicogênio sintase cinase 3 $\beta$

**GSSG:** Glutathiona oxidada

**GTPase:** Hidrolase de GTP

**HbA1c:** Hemoglobina glicada

**HIV:** Vírus da imunodeficiência humana

**Hoechst:** 2'- [4 – etoxifenil] – 5 - [4 - metil-1-piperazinil] - 2,5' – bi - 1H benzimidazol triidrocloreto triidrato

**HPA:** Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal

**HPLC:** Cromatografia líquida de alta performance

**HRP:** Peroxidase de rabanete

**IDE:** Enzima degradadora de insulina

**IDF:** Federação Internacional de Diabetes

**IGF-1:** Fatores de crescimento

**INS:** Insulina

**IRE1:** Proteína serina/treonina cinase/endoribonuclease

**JAK2:** Janus cinase 2

**JNK:** Cinase c-Jun N-terminal

**LC3B:** Proteína associada a microtúbulos

**LDH:** Lactato desidrogenase

**LDH1:** Isoenzima 1 da lactato desidrogenase

**LDH5:** Isoenzima 5 da lactato desidrogenase

**MAPK:** Proteínas cinases ativadas por mitógenos

**MBo:** Metildiaminobenzeno-BODIPY

**MCT1:** Transportador monocarboxilato 1

**MCT2:** Transportador monocarboxilato 2

**MCT4:** Transportador monocarboxilato 4

**MCTs:** Transportadores monocarboxilato

**MDR:** *Mitotracker Deep Red*

**Mfn1:** Mitofusina 1

**Mfn2:** Mitofusina 2

**MG:** Metilglioxal

**MG-H1:** Metil-glioxal-hidro-imidazolona

**MME:** Membrana mitocondrial externa

**MMI:** Membrana mitocondrial interna

**MR:** Mineralocorticóides

**mtDNA:** DNA mitocondrial

**mTOR:** Proteína alvo da rapamicina em mamíferos

**MTT:** Brometo de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazólio

**NAD<sup>+</sup>:** Dinucleótido de nicotamida-adenina oxidado

**NADH:** Dinucleótido de nicotamida-adenina reduzido

**NADP<sup>+</sup>:** Dinucleótido de nicotinamida-adenina fosfato oxidado

**NADPH:** Dinucleótido de nicotinamida-adenina fosfato reduzido

**NF-κB:** fator de transcrição nuclear κ B

**NRF:** Fator nuclear para genes da respiração

**NRF1:** Fator nuclear para genes da respiração 1

**NRF2:** Fator nuclear para genes da respiração 2

**OGTT:** Teste oral de tolerância à glicose

**OMS:** Organização Mundial da Saúde

**Opa1:** Proteína da atrofia óptica 1

**PARP:** enzima poli(ADP-ribose) polimerase

**P38:** proteína cinase ativada por mitógeno de 38 kDa

**PAI-1:** Inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1

**PBS +:** Tampão fosfato-salina com Ca<sup>2+</sup> e Mg<sup>2+</sup>

**PBS:** Tampão fosfato-salina

**PERK:** Proteína cinase semelhante à RNA cinase do retículo endoplasmático

**Pfkfb3:** Fosfofrutocinase B3

**PGC-1α:** Coativador 1α ativado pelo receptor γ de proliferação peroxissomal

**PI3K:** Fosfatidilinositol 3-cinase

**PI3-K/AKT:** Fosfatidilinositol 3-cinase/proteína cinase B

**PI3P:** Fosfatidilinositol 3-fosfato

**PKC:** Proteína cinase C

**PPARs:** Receptores ativados pelo proliferador de peroxissomos

**PPAR $\alpha$ :** Receptores  $\alpha$  ativados pelo proliferador de peroxissomos

**PPAR $\delta$ :** Receptores  $\delta$  ativados pelo proliferador de peroxissomos

**PPAR $\gamma$ :** Receptores  $\gamma$  ativados pelo proliferador de peroxissomos

**PVDF:** Fluoreto de polivinilideno

**RAGEs:** Receptores de AGEs

**RE:** Retículo endoplasmático

**SBD:** Sociedade Brasileira de Diabetes

**SDS:** Dodecil sulfato de sódio

**SFB:** Soro fetal bovino

**SNC:** Sistema nervoso central

**SQSTM1/p62:** Sequestossomo-1

**SSAO:** Amina oxidase sensível à ação de semicarbazida

**STAT1:** Sinal transdutor e ativador da transcrição de proteínas 1

**STAT1/3:** Sinal transdutor e ativador da transcrição de proteínas 1/3

**STZ:** Estreptozotocina

**S6K:** S6 cinase

**TBS-t:** Tampão tris-salina + tween.

**TCA:** Ciclo do ácido cítrico

**Tfam:** Fator de transcrição mitocondrial A.

**TFEB:** Fator de transcrição EB

**TZDs:** Tiazolidinedionas

**UDP-GlcNAc:** Uridina N-acetilglicosamina

**UDP-GlcNAc:** Difosfato de uridina N-acetilglicosamina

**ULK1:** Cinase 1 de ativação da autofagia tipo Unc-51

**UQ:** Ubiquinona

**VLDL:** Lipoproteína de densidade muito baixa

**VPS15:** Subunidade reguladora 4 da fosfoinositide-3-cinase

**VPS34:** Subunidade catalítica 3 da fosfatidilinositol 3-cinase

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Complicações vasculares em pacientes com DM2.....	21
<b>Figura 2.</b> Representação da ANLS.....	25
<b>Figura 3.</b> Via glicolítica em astrócitos e neurônios.....	27
<b>Figura 4.</b> Vias metabólicas ativadas por níveis elevados de glicose.....	27
<b>Figura 5.</b> Formação e sinalização dos AGEs.....	32
<b>Figura 6.</b> Principais vias metabólicas envolvidas na síntese e eliminação do metilglioxal.....	35
<b>Figura 7.</b> Sistema das glioxalases.....	37
<b>Figura 8.</b> Estrutura da Mitocôndria.....	39
<b>Figura 9.</b> Mecanismo pelo qual o aumento na produção de espécies reativas de oxigênio induzido pela hiperglicemia ativa as quatro vias bioquímicas que resultam nas complicações.....	40
<b>Figura 10.</b> Ciclo de vida mitocondrial.....	41
<b>Figura 11.</b> Representação esquemática da fusão mitocondrial.....	42
<b>Figura 12.</b> Representação esquemática do processo de fissão mitocondrial..	43

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Classificação etiológica do DM.....	17
<b>Tabela 2.</b> Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e DM.....	20

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	17
1.1. DIABETES MELLITUS (DM) .....	17
1.2. RELAÇÕES DE DIABETES, COGNIÇÃO E NEURODEGENERAÇÃO ..	21
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	23
2.1. OBJETIVO GERAL .....	23
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	23
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	23
<b>4. RESULTADOS</b> .....	24
4.1. ALTERAÇÕES NO METABOLISMO DA GLICOSE NO CÉREBRO E NEUROTOXICIDADE .....	24
4.1.1. Aumento na via dos polióis.....	28
4.1.2. Ativação da PKC .....	29
4.1.3. Aumento dos produtos finais de glicação avançada (AGEs) .....	30
4.1.4. Aumento da via das hexosaminas.....	33
4.1.5. Aumento da produção de metilglioxal (MG).....	34
4.2. ALTERAÇÕES MITOCONDRIAIS NO SN EM PACIENTES COM DM ....	38
4.2.1. Alterações na fisiologia mitocondrial .....	38
4.2.2. Alterações na dinâmica mitocondrial .....	41
4.2.3. Alterações na mitofagia .....	44
4.3. ALTERAÇÕES NA SINALIZAÇÃO DA INSULINA.....	46
4.4. ALTERAÇÕES NOS NÍVEIS DE GLICOCORTICÓIDES .....	47
4.5. NEUROINFLAMAÇÃO .....	48
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	50
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	54
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	54

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. DIABETES MELLITUS (DM)

O diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia crônica decorrente da falta de secreção ou falha na sinalização da insulina (OMS, 1999). O Comitê Executivo para Diagnóstico e Classificação do DM da “American Diabetes Association” (ADA) (2017) e as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (2017) classificam o DM de acordo com sua etiologia em: DM tipo 1 (DM1A e DM1B), DM tipo 2 (DM2), DM gestacional e outros tipos de DM, conforme descrito na tabela 1. Entretanto, as formas mais comuns de DM são os DM1 e DM2, que resultam, respectivamente, da deficiência na produção do hormônio insulina e desordens primárias na sua sinalização.

**Tabela 1.** Classificação etiológica do DM

Tipos de DM	
DM1	DM1A: deficiência de insulina devido à destruição autoimune das células $\beta$ ; DM1B: deficiência de insulina de natureza idiopática.
DM2	Redução progressiva da secreção de insulina combinada com resistência insulínica.
Gestacional	Hiperglicemia persistente no segundo ou terceiro trimestre da gestação sem diagnóstico prévio de diabetes.
Outros tipos	- Monogênicos (MODY); - Secundário a endocrinopatias; - Secundário a doenças do pâncreas exócrino; - Secundário a infecções; - Induzida por medicamentos.

Adaptado de ADA, 2017

O DM2 é o tipo mais comum da doença, afetando de 90 a 95% da população diabética, resultando em graus variáveis de resistência tecidual à insulina e deficiência relativa na secreção do hormônio pelas células  $\beta$  pancreáticas. Sua etiologia envolve fatores genéticos e ambientais (Malecki e Klupa, 2005). Apesar da forte herança familiar poligênica ainda não esclarecida, o fator ambiental é muito relevante para o desenvolvimento desta patologia, haja vista que os hábitos dietéticos e o sedentarismo são os principais contribuintes para a obesidade, que é o principal fator de risco para o desenvolvimento do DM2 (DeFronzo, 2009; DeFronzo, 2004; Machado *et al.*, 2006). Na maioria dos casos, entre 80 e 90%, o acúmulo de gordura, especialmente no tecido adiposo visceral, é associado ao risco de DM2. Neste tecido,

quando há hipertrofia, são produzidas citocinas pró-inflamatórias, o que gera uma resistência à insulina, que está envolvida na gênese do DM2 (ADA, 2017).

Embora em alguns países sua incidência tenha aumentado entre crianças e jovens devido à epidemia da obesidade, esta forma geralmente é observada em adultos a partir dos 40 anos. A hiperglicemia, na maioria dos casos, pode ser controlada através da dieta, exercício físico e agentes hipoglicemiantes (Rao, 2015; Kowluru e Odenbach, 2004; Morini *et al.*, 2004).

A prevalência de DM1 corresponde a apenas de 5 a 10% dos casos de DM no mundo, afetando, principalmente, crianças e adolescentes. No Brasil, estima-se que 88,3 mil pessoas menores de 20 anos sejam portadoras de DM1 e que o país ocupe o terceiro lugar em prevalência da doença no mundo (IDF, 2017). O DM1 caracteriza-se pela perda total ou parcial de insulina devido à destruição das células  $\beta$  do pâncreas (Atkinson e Eisenbarth, 2001; Malecki e Klupa, 2005). Geralmente, a destruição dessas células é mediada por auto-anticorpos (Moore *et al.*, 2009). As causas desse processo autoimune não são totalmente compreendidas, mas sabe-se que há a combinação de fatores genéticos e ambientais (IDF, 2016). Os fatores ambientais associados à doença são infecções virais, toxinas, componentes dietéticos e a microbiota intestinal (TEDDY Study Group, 2008; Kempainen *et al.*, 2015). O DM1B, ou DM idiopática, representa a menor parte dos casos de DM1 e é atribuída àqueles onde a destruição das células  $\beta$  pancreáticas não é mediada por auto-anticorpos. Em ambos os subtipos de DM1, o paciente necessita de insulino-terapia (SBD, 2017).

O número de pessoas com DM tem aumentado dramaticamente (IDF, 2017). Segundo a IDF (2017), a prevalência do DM2 entre pessoas de 20 a 79 anos era de 8,8% em 2017 e é estimado que a mesma aumente para 9,9% em 2045. Entretanto, aproximadamente 50% dos diabéticos desconhecem que têm a doença, que pode permanecer assintomática por vários anos (IDF Atlas, 2015). Um dos principais fatores que contribuem para o aumento da prevalência do DM é o estilo de vida sedentário aliado à facilidade no acesso aos alimentos hipercalóricos (Duarte, 2015). Ao longo da evolução do DM2, alterações fisiopatológicas já estão presentes antes que os valores glicêmicos atinjam níveis acima do normal. O quadro onde os valores glicêmicos estão acima dos valores de referência, mas ainda abaixo dos valores de diagnóstico da doença é denominado de pré-diabetes. Nesta situação, observa-se

resistência à insulina, que, se não for controlada, pode evoluir para o quadro de DM. A maior parte dos casos de pré-diabetes é assintomática e o diagnóstico depende de exames laboratoriais (ADA, 2019).

O diagnóstico do DM é feito com base em alguns parâmetros plasmáticos: glicemia em jejum, avaliada no sangue periférico após 8 horas de jejum; glicemia medida em jejum e após a sobrecarga oral de 75 g de glicose dissolvida em água (teste oral de tolerância à glicose - OGTT); níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), que refletem a glicemia dos últimos três a quatro meses e não sofrem interferência do estado alimentar (ADA, 2017). Pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, tais como poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento, podem ser submetidos à dosagem randômica de glicemia, independentemente do jejum, não havendo necessidade de confirmação por meio de segunda dosagem, caso se verifique glicemia aleatória  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mM). No entanto, na ausência de sintomas característicos, a confirmação do diagnóstico de DM requer repetição dos exames alterados em uma segunda amostra de sangue (SBD, 2017). Os valores de normalidade para os parâmetros sanguíneos avaliados, bem como os critérios diagnósticos para pré-diabetes e DM mais aceitos e adotados pela SBD, encontram-se na tabela 2.

**Tabela 2.** Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e DM

Condição	Glicemia do jejum (mg/dL)	Glicemia 2 horas após sobrecarga de 75 g de glicose (mg/dL)	Glicemia ao acaso	HbA1c (%)	Observações
<b>Normoglicemia</b>	< 100	< 140	-	< 5,7	O valor de corte empregado pela OMS para normoglicemia do jejum é 110 mg/dL.
<b>Pré-diabetes</b>	≥100 e <126*	≥140 e < 200#	-	≥5,7 e < 6,5	
<b>DM</b>	≥126	≥200	≥200 na presença de sintomas típicos	≥6,5	Na ausência de sintomas de hiperglicemia, é necessário confirmar o diagnóstico pela repetição dos testes.

\* Glicemia do jejum alterada

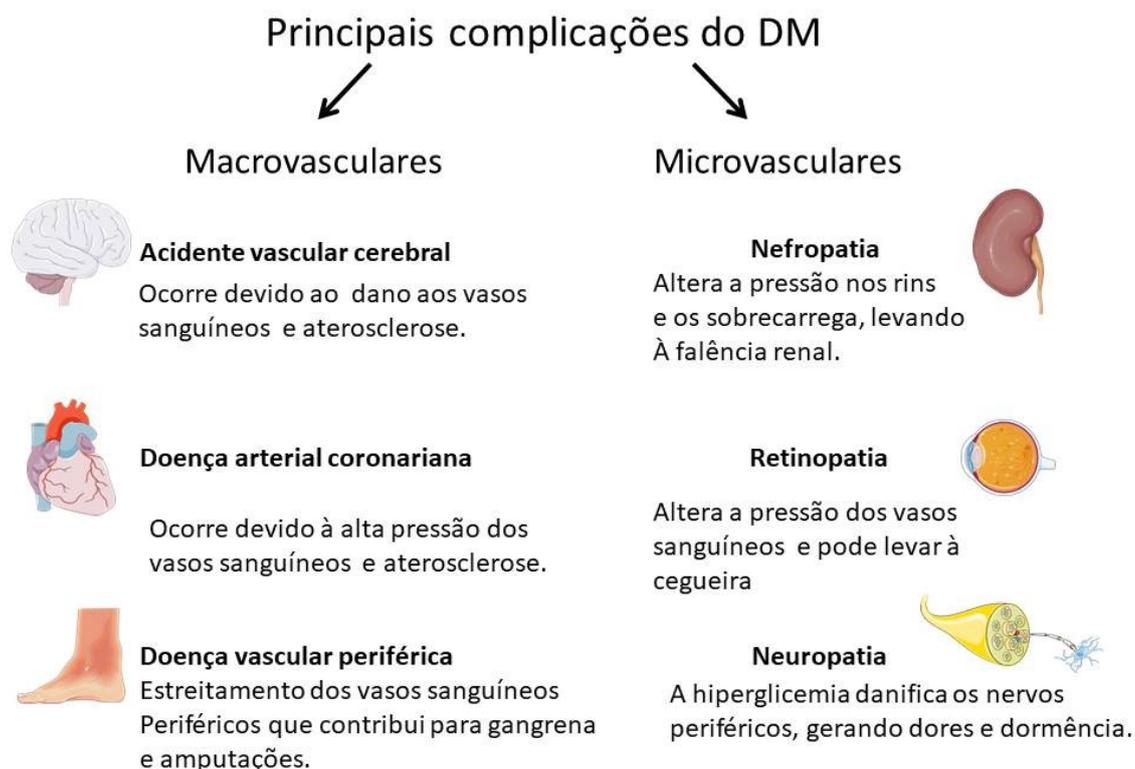
# Intolerância oral à glicose

Adaptado de Lucredi (2019)

O DM é responsável por 14,5% da mortalidade mundial por todas as causas, número superior à soma dos óbitos causados por doenças infecciosas (IDF, 2015). Ao longo do desenvolvimento do DM, o coma cetoacidótico é um fator determinante para a morte dos pacientes com diagnóstico de DM1 a curto prazo, enquanto a nefropatia diabética é um fator importante para morte a longo prazo. Nos indivíduos com DM2, as doenças cardiovasculares são a principal causa de óbito (IDF, 2015).

Ao longo do desenvolvimento da doença ocorrem alterações patológicas macro e microvasculares que podem levar ao óbito (figura 1) (Winer e Sowers, 2004). Não se sabe completamente os mecanismos moleculares e celulares das complicações vasculares crônicas do DM, mas muitas evidências apontam que a hiperglicemia seria o gatilho para tais efeitos (Nishikawa *et al.*, 2000; Schalkwijk e

Stehouwer, 2005; Brownlee, 2005). Além disso, o DM provoca, alterações no cérebro que levam ao desenvolvimento de transtornos de humor, como depressão, e declínio cognitivo com aumento do risco de demência e doenças neurodegenerativas (Gavard *et al.*, 1993; Manschot *et al.*, 2008; Biessels *et al.*, 2008).



**Figura 1.** Complicações vasculares em pacientes com DM2.

## 1.2. RELAÇÕES DE DIABETES, COGNIÇÃO E NEURODEGENERAÇÃO

Um dos principais efeitos do DM é o declínio cognitivo, que afeta memória e aprendizagem (Miles e Root, 1922; Ryan, 1988). Uma série de déficits cognitivos foram identificados em pacientes com DM1. Os principais foram a baixa velocidade de processamento da informação e menor eficiência psicomotora (Brands *et al.*, 2006; Ryan *et al.*, 2003; Weinger *et al.*, 2008). Também foram verificados prejuízos no vocabulário, na inteligência geral, na construção visual (Northam *et al.*, 1998), falta de atenção (Wessels *et al.*, 2007) e perda de memória (Weinger *et al.*, 2008). As

implicações cognitivas em pacientes com DM2 são ainda maiores, como redução da velocidade psicomotora, prejuízo na função executora, na memória verbal, na velocidade de processamento, na fluência verbal, na retenção visual e na atenção (Gaspar *et al.*, 2015; Ferreira *et al.*, 2018; Kodl e Seaquist, 2008).

A encefalopatia diabética representa uma das complicações do diabetes, na qual os danos são caracterizados por alterações do funcionamento cognitivo, modificações estruturais e neurofisiológicas no cérebro. A encefalopatia diabética possui diferentes mecanismos nos DM1 e DM2 (DeJong, 1950). Em pacientes com DM1 decorre de alterações microvasculares causadas pela hiperglicemia e também da deficiência de insulina (Sima, 2010). De forma análoga, a encefalopatia em pacientes com DM2 ocorre devido a alterações macrovasculares decorrentes da hiperglicemia e falha na sinalização da insulina (Sima, 2009).

O DM2 aumenta o risco de demência de 1,5 a 2,5 vezes (Strachan *et al.*, 2011). Numerosos estudos mostram que pacientes com DM2 têm risco aumentado para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como as Doenças de Alzheimer (DA) e de Parkinson (DP). Um estudo realizado por Janson *et al.* (2004) mostrou que 81% dos pacientes com DA apresentavam intolerância à glicose ou DM2. Em um estudo envolvendo 110 pacientes com DP, sendo 53 com demência, verificou-se que a resistência à insulina estava presente em 62% dos pacientes com DP e demência, dos quais 30% tiveram também prejuízo na tolerância à glicose, 5,6% foram diagnosticados com DM e 26% apresentaram apenas resistência à insulina (Bosco *et al.*, 2012).

A patofisiologia do declínio cognitivo e neurodegeneração associada ao DM é multifatorial e não envolve apenas a hiperglicemia e déficits na sinalização da insulina. Envolve, também, ativação de vias neurotóxicas, alterações hormonais, processos inflamatórios e disfunções mitocondriais (Duarte, 2015; Gaspar *et al.*, 2015; Ferreira *et al.*, 2018; Arrieta-Cruz & Gutiérrez-Juárez, 2016; Zilliox *et al.*, 2016). Neste sentido, neste trabalho abordaremos as principais alterações metabólicas presentes em pacientes com DM que podem culminar no declínio cognitivo e neurodegeneração.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

O objetivo principal deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática das principais alterações metabólicas associadas ao declínio cognitivo e neurodegeneração no cérebro diabético.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever vias metabólicas ativadas ou inibidas no DM que levam ao declínio cognitivo e neurodegeneração;
- Relacionar alterações de organelas e vias de sinalização com o declínio cognitivo e neurodegeneração;
- Avaliar alterações hormonais em pacientes com DM e que presispõem ao declínio cognitivo e à neurodegeneração;
- Abordar aspectos inflamatórios do declínio cognitivo em pacientes com DM.

## **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

A base metodológica do presente trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica. Os dados epidemiológicos sobre DM foram obtidos de atlas e relatórios de instituições confiáveis no âmbito internacional (OMS, ADA, IDF) e nacional (SBD), com prioridade para informações do período 2015-2019. As principais alterações metabólicas associadas ao declínio cognitivo e neurodegeneração em pacientes com DM foram previamente definidas através da consulta de artigos científicos de revisão publicados em revistas científicas acadêmicas e, a partir desses, buscamos artigos, teses ou dissertações com evidências experimentais que sustentassem as alterações descritas neste trabalho.

Os artigos foram adquiridos no banco de dados PubMed, seguindo como critério de busca a abordagem da relação entre DM e declínio cognitivo ou neurodegeneração, priorizando publicações do período de 2000-2020. As palavras-chave para a busca foram “diabetes”, “neurodegeneração” e “deficiência cognitiva”. Essas palavras foram pesquisadas separadamente e, também, atreladas. Separadamente a palavra “diabetes” apresentou mais de 700 mil trabalhos. A palavra “neurodegeneração” apresentou mais de 80 mil resultados. E a pesquisa pelo termo “déficit cognitivo” encontrou mais de 110 mil publicações. Quando a busca foi com a associação dos três termos, o resultado apontou 205 estudos, sendo a maioria deles datados a partir de 2018. Para selecionar os trabalhos que fomentassem experimentalmente as alterações metabólicas encontradas nos artigos de revisão, o critério de escolha foi conter resultados experimentais relacionando alterações metabólicas específicas do DM (aspectos do metabolismo da glicose, bem como aspectos hormonais, inflamatórios e mitocondriais) com neurotoxicidade. Também foram utilizados trabalhos de revisão para abordar aspectos sistemáticos.

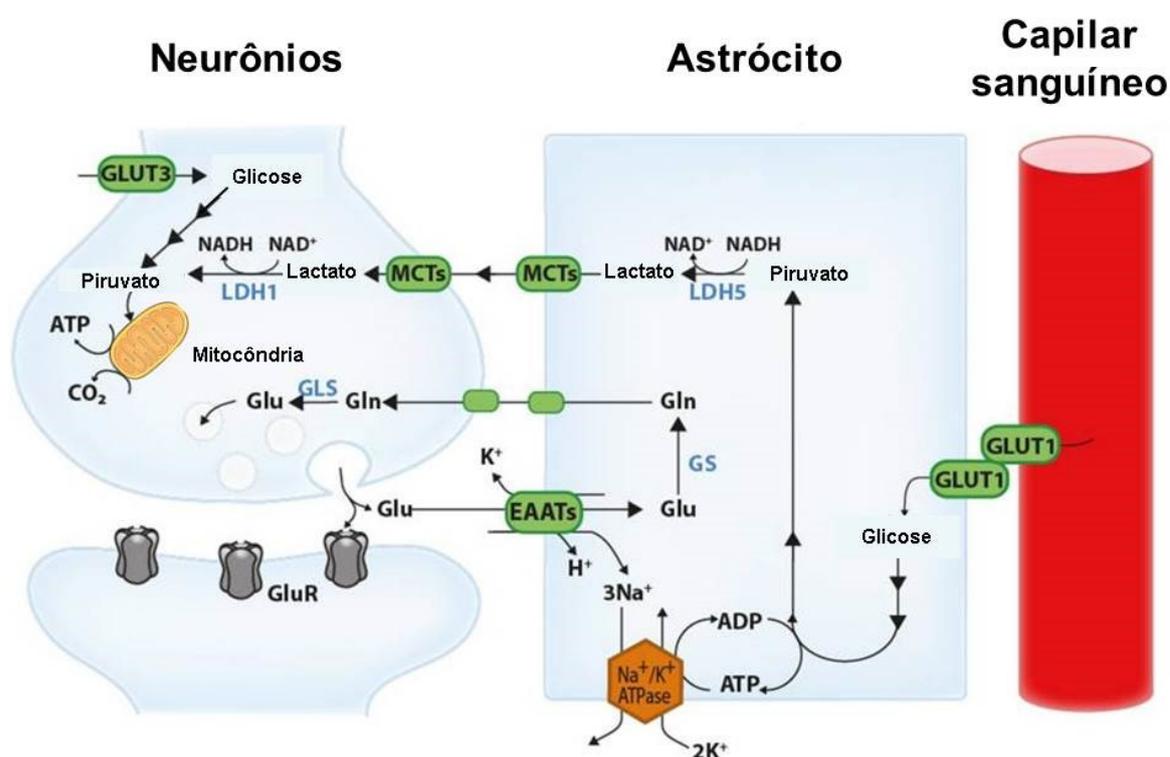
## **4. RESULTADOS**

### **4.1. ALTERAÇÕES NO METABOLISMO DA GLICOSE NO CÉREBRO E NEUROTOXICIDADE**

O principal substrato energético para o sistema nervoso é a glicose. No entanto, em condições especiais, como períodos de jejum prolongado, atividade física intensa e diabetes, os corpos cetônicos podem ser utilizados como fonte energética (Laffel, 1999). O metabolismo oxidativo do cérebro é muito ativo, sendo este responsável por 20 a 25% do consumo de oxigênio e glicose corporal (Kety & Schmidt, 1948). Os neurônios reivindicam a maior parte da energia, enquanto os astrócitos necessitam apenas 20% do gasto energético cerebral (Harris *et al.*, 2012; Hyder *et al.*, 2006).

Porém, alguns estudos com ratos em repouso indicam que os astrócitos captam cerca de 50% da glicose absorvida pelo cérebro (Nehlig *et al.*, 2004; Chuquet *et al.*, 2010) e podem aumentar a capacidade de captação sob ativação funcional

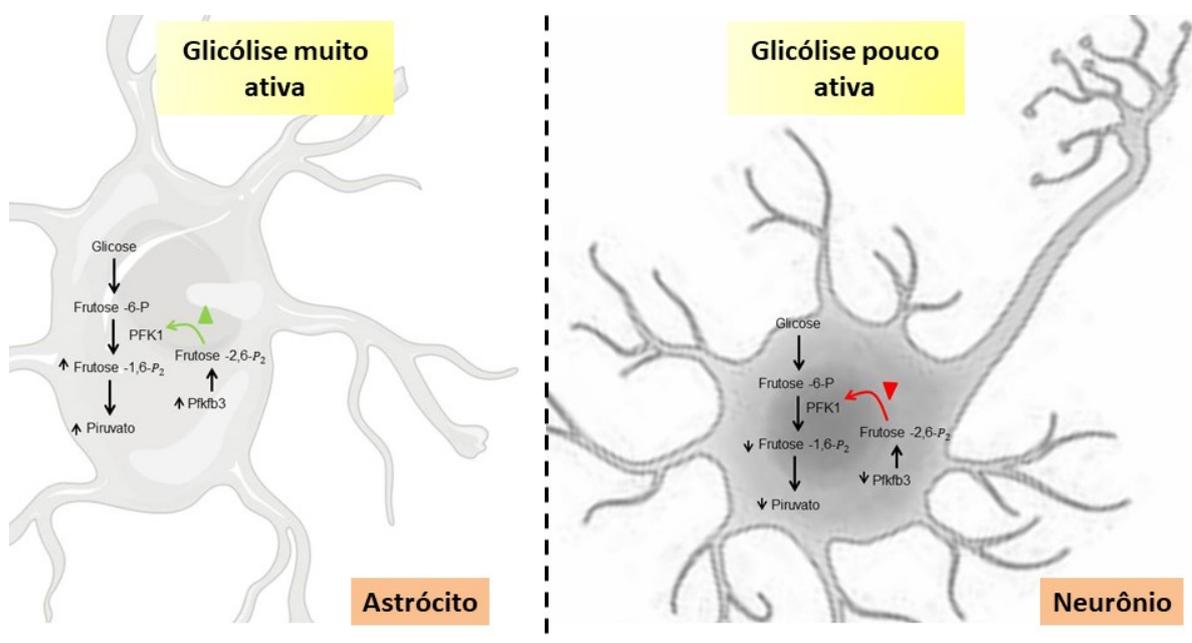
(Chuquet *et al.*, 2010). Isso ocorre através do mecanismo de lançadeira de lactato astrócito-neurônio (ANLS) (figura 2), que possibilita a transferência de lactato do astrócito ao neurônio na atividade sináptica. Assim, quando os astrócitos captam glutamato durante a neurotransmissão glutamatérgica, a captação de glicose e glicólise é estimulada. O lactato é captado pelos neurônios através de transportadores de monocarboxilatos (MCTs), depois convertido em piruvato, o qual é oxidado no ciclo de Krebs (TCA) (Magistretti, 2009; Bélanger *et al.*, 2011a; Pellerin & Magistretti, 2012). Há relatos que a ANLS não opera em sinapses inibitórias (Chatton *et al.*, 2003; Peng *et al.*, 1994; Magistretti e Allaman, 2018).



**Figura 2.** Representação da ANLS. A glicose é transportada dos vasos sanguíneos aos astrócitos pelas células endoteliais. Após entrar nos astrócitos pelo transportador GLUT1, a glicose é oxidada a piruvato pela via glicolítica e, o piruvato, por sua vez, é convertido em lactato pela isoenzima 5 da lactato desidrogenase (LDH5). O lactato é transportado ao meio extracelular pelos MCTs (MCT1 e MCT4 em astrócitos) e capturado pelos neurônios através também dos MCTs (MCT2 em neurônios). Nos neurônios, o lactato é oxidado a piruvato pela isoenzima 1 da lactato desidrogenase e segue para a mitocôndria para ser totalmente oxidado (Falkowska *et al.*, 2015). O glutamato (Glu) liberado na sinapse ativa os receptores glutamatérgicos (GluR) e está associado com importantes gastos energéticos nos neurônios. Uma grande proporção do glutamato liberado na sinapse é captada pelos astrócitos através dos transportadores de aminoácidos excitatórios (EAATs) junto com 3 íons sódio ( $\text{Na}^+$ ). Os íons  $\text{Na}^+$  são bombeados para o meio extracelular através da  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, consumindo trifosfato de adenosina (ATP). Isso acarreta a captação da glicose pelos astrócitos e oxidação na via glicolítica. O glutamato captado pelos astrócitos é convertido em glutamina (Gln) pela ação da glutamina sintetase (GS), a qual é liberada para os neurônios, que a converte novamente em glutamato pelas glutaminases (GLS) (Allaman *et al.*, 2015) (Retirado de Lucredi, 2019).

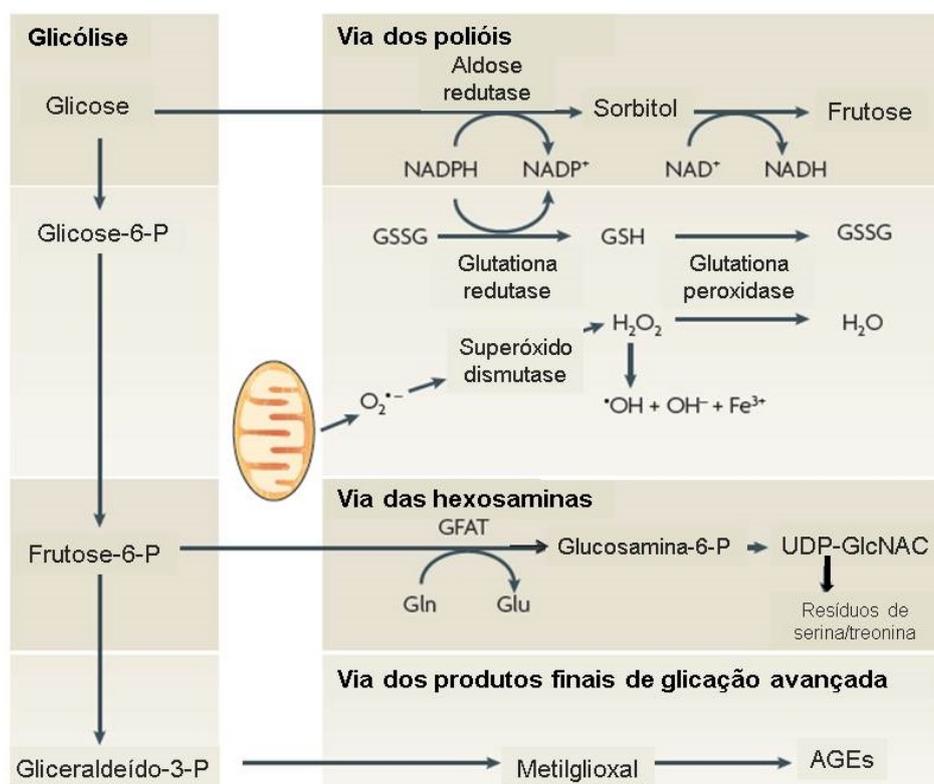
Por muito tempo os cientistas pensaram que a glicose era a principal fonte energética dos neurônios, dada a sua alta demanda energética (Hertz *et al.*, 2007). Porém, estudos recentes indicaram que os neurônios consomem lactato eficientemente como substrato energético (Schurr *et al.*, 1997; Bouzier *et al.*, 2000; Qu *et al.*, 2000; Serres *et al.*, 2005; Boumezbeur *et al.*, 2010). Outros estudos mostraram que os neurônios preferem o lactato à glicose quando ambos estão disponíveis (Itoh *et al.*, 2003; Bouzier-Sore *et al.*, 2006) e este é fundamental para a consolidação da memória (Newman *et al.*, 2011; Suzuki *et al.*, 2011). Alguns estudos ainda afirmam que a glicose é o substrato preferencial dos neurônios. (Lundgaard *et al.*, 2015; Kovar *et al.*, 2009).

O que explica a preferência dos neurônios pelo lactato é o seu baixo metabolismo glicolítico. Nessas células há quantidades quase irrelevantes da enzima fosfofrutocinase B3 (Pfkfb3), que produz o modulador alostérico (frutose-2,6-bifosfato) da fosfofrutocinase (enzima chave para regulação desta via), por conta da sua alta taxa de degradação proteossomal (Almeida *et al.*, 2004; Herrero-Mendez *et al.*, 2009). Além disso, a ativação constante da glicólise provoca estresse oxidativo e apoptose (Falkowska *et al.*, 2015). Nos astrócitos há alta expressão da enzima Pfkfb3, o que justifica essas células serem muito mais glicolíticas que os neurônios (figura 3) (Almeida *et al.*, 2004; Herrero-Mendez *et al.*, 2009; Bolaños *et al.*, 2009).



**Figura 3.** Via glicolítica em astrócitos e neurônios. Astrócitos expressam a enzima promotora da glicólise Pfkfb3, que produz frutose-2,6-bifosfato, o ativador alostérico de fosfofrutocinase 1 (PFK1). Em contrapartida, em neurônios, a enzima Pfkfb3 é direcionado para a degradação proteasomal após ubiquitilação por APC / C – CDH1, o que resulta em uma baixa taxa glicolítica nos neurônios e desvio de glicose-6-P através da via das pentoses fosfato, que gera antioxidantes e promove sobrevivência (Bolaños et al., 2010). Abreviações: Frutose-6-P (frutose-6-fosfato); frutose-1,6-P<sub>2</sub> (frutose-1,6-bifosfato); frutose-2,6-P<sub>2</sub> (frutose-2,6-bifosfato).

A captação de glicose pelo sistema nervoso (SN) é majoritariamente independente da insulina, na medida em que as principais isoformas de transportadores de glicose (GLUTs) são GLUT1 e GLUT3, que atuam de maneira independente da ação insulínica (Maher *et al.*, 1991). Assim, quando há um estado de hiperglicemia, a glicose ultrapassa a barreira hematoencefálica e atinge níveis anormais no fluido intersticial, sendo desviada para caminhos metabólicos que podem gerar neurotoxicidade (figura 4) (Tomlinson & Gardiner, 2008).



**Figura 4.** Vias metabólicas ativadas por níveis elevados de glicose. Normalmente, a glicose é metabolizada dentro da célula pela via da glicólise. Todavia, se a enzima hexocinase estiver saturada por conta das altas concentrações de glicose, esta é desviada para a via dos polióis, onde há consumo de NADPH, que compromete a reciclagem da glutaciona oxidada (GSSG) à glutaciona reduzida (GSH). Assim, há detoxificação do peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). A frutose-6-fosfato, mais à frente na via glicolítica, também pode gerar toxicidade se entrar na via das hexosaminas, onde é empregada pela glutamina:frutose-6-fosfato aminotransferase (GFAT) para produzir difosfato de uridina N-acetilglicosamina (UDP-GlcNac), que pode se combinar com resíduos de serina e treonina de proteínas

intracelulares, comprometendo a sua função. O gliceraldeído-3-fosfato, por sua vez, pode ser convertido em metilglioxal (MG), que é altamente reativo e pode glicar macromoléculas, formando os produtos finais de glicação avançada (AGEs). (Adaptado de Tomlinson & Gardiner, 2008).

A hiperglicemia é responsável por uma série de alterações no metabolismo: aumenta o fluxo da via metabólica dos polióis, a glicação não enzimática de proteínas, ativa a proteína cinase C (PKC) e aumenta o metabolismo das hexosaminas. Também aumenta a produção de MG, que produz espécies reativas, oxida proteína, inativa enzima e altera o sistema de defesa antioxidante, além de outros danos (Mukherjee *et al.*, 1998; Rosen *et al.*, 2001; Folmer *et al.*, 2002; Brownlee, 2005).

#### **4.1.1. Aumento na via dos polióis**

As células nervosas, em condições de hiperglicemia, consomem glicose livremente, sem depender da insulina. Assim, o excesso de glicose pode ser desviado para a via do sorbitol, onde é convertida em sorbitol pela aldose redutase consumindo NADPH. Conseqüentemente, o sorbitol é oxidado a frutose pela enzima sorbitol desidrogenase, reduzindo NAD<sup>+</sup> a NADH. Depois, a frutose é fosforilada a frutose-6-fosfato, que pode ser metabolizada em 3-deoxiglicosina, composto reativo que pode ocasionar a produção de AGEs (Gonzalez *et al.*, 1988; Szwergold *et al.*, 1990).

Com a produção de sorbitol, o equilíbrio osmótico celular é alterado, podendo levar à morte celular por necrose. Esta via resulta na produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) por provocar diminuição das concentrações intracelulares de redutores equivalentes na forma de NADPH, reduzindo os níveis de GSH. Com pouca disponibilidade de NADPH, há comprometimento nos sistemas enzimáticos antioxidantes e ocorre um estado de estresse oxidativo associado à hiperglicemia (Lee & Chung, 1999; Brownlee, 2001).

A via do poliol produz NADH, conseqüentemente há um aumento na relação NADH/NAD<sup>+</sup>, inibindo uma enzima da via glicolítica, a gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase. Assim, elevam-se as concentrações de trioses fosfato (gliceraldeído-3-fosfato e diidroxiacetona fosfato). Quando aumenta a concentração de intermediários glicolíticos como esses, o metilglioxal (MG), principal precursor de AGEs, é produzido (Williamson *et al.*, 1993). Além disso, concentrações elevadas de trioses fosfato conduzem à formação de diacilglicerol, o que ativa a PKC (Brownlee, 2001).

#### 4.1.2. Ativação da PKC

A família das PKCs clássicas ( $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\beta I$  e  $\beta II$ ) consiste de proteínas com atividade cinase distribuídas amplamente em tecidos de mamíferos. Para sua atividade, estas enzimas dependem de íons cálcio e de fosfatidilserina, além do diacilglicerol, o qual aumenta significativamente a capacidade desta enzima para fosforilar suas diversas proteínas-alvo em resíduos de serina e treonina (Geraldes & King, 2010).

A proteína quinase C (PKC) existe como uma família de subespécies de quinase intimamente relacionadas, tem uma distribuição heterogênea no cérebro (com níveis particularmente elevados nos terminais nervosos pré-sinápticos) e, juntamente com outras quinases, parece desempenhar um papel crucial na regulação de plasticidade sináptica e várias formas de aprendizagem e memória. PKC é um dos principais mediadores intracelulares de sinais gerados por estimulação externa de células por meio de uma variedade de receptores de neurotransmissores que induzem a hidrólise de vários fosfolipídios de membrana; estes receptores de neurotransmissores incluem receptores muscarínicos M1, M3 e M5; receptores noradrenérgicos  $\alpha 1$ ; receptores glutamatérgicos metabotrópicos; e o receptor 5HT2A serotoninérgico (Musgrave & Majewski, 1991).

Em estado de hiperglicemia crônica, as PKCs clássicas são ativadas de forma excessiva, causando dano tecidual por conta da produção de ERO. A ativação da PKC nessas condições é decorrente da síntese de diacilglicerol, que é produzido a partir de trioses fosfato. Com o aumento desse intermediário pode haver uma inibição da gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase por causa das ERO ou como consequência do aumento da via do polioliol, elevando as concentrações de trioses fosfato nas duas vias (Brownlee, 2001; Craven *et al.*, 1990; Inoguchi *et al.*, 1992; Scivittaro *et al.*, 2000; Shiba *et al.*, 1993).

As PKCs também podem ser ativadas por espécies reativas de oxigênio como o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) de uma maneira não relacionada aos segundos mensageiros lipídicos (Konishi *et al.*, 1997) e pelo superóxido mitocondrial induzido por níveis elevados de glicose (Nishikawa *et al.*, 2000). Muitos processos vasculares

e celulares anormais, incluindo disfunção endotelial, permeabilidade vascular, angiogênese, crescimento celular e apoptose, alterações na dilatação dos vasos, espessamento da membrana basal e expansão da matriz extracelular, alterações da atividade enzimática de enzimas como a proteína cinase ativada por mitógenos (MAPK), fosfolipase citosólica A2 (PLA2),  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  e alterações em vários fatores de transcrição, são atribuídos a várias isoformas de PKC que são alteradas pelo DM (Lehning *et al.*, 1994).

A contribuição da ativação da PKC para o declínio cognitivo e neurodegeneração ainda requer esclarecimentos, mas sabe-se que a mesma contribui para a neuropatia diabética por um mecanismo neurovascular que afeta o fluxo sanguíneo e a velocidade de condução. A análise imunoistoquímica demonstrou a presença das isoformas PKC- $\alpha$ , - $\beta$ 1, - $\beta$ 2, - $\gamma$  no nervo. Evidências iniciais sugerem que a PKC está envolvida no mecanismo que leva à redução da atividade de  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ , resultando em uma redução da condução e regeneração nervosa (Lehning *et al.*, 1994).

No tecido cerebral pós-morte de pacientes bipolares, foi encontrado aumento da atividade e translocação de PKC em comparação com controles, efeitos que foram acompanhados por níveis elevados de isoenzimas PKC selecionadas (Mann *et al.*, 2012).

#### **4.1.3. Aumento dos produtos finais de glicação avançada (AGEs)**

Os AGEs são moléculas produzidas pela glicação não enzimática de macromoléculas (proteínas, lipídios e ácidos nucleicos). Todos são produzidos em um conjunto de etapas químicas denominadas reações de Maillard. Os grupos carbonil de carboidratos reagem com grupos amino livre de outras macromoléculas celulares (Brownlee *et al.*, 1988; Unoki e Yamagishi, 2008).

Três etapas determinam a reação de Maillard para a formação de AGEs: iniciação, propagação e formação de AGEs (Figura 5A) (Thornalley, 2008). A iniciação forma a base de Schiff até o produto de Amadori. Começa por uma condensação não enzimática de um açúcar redutor (glicose) com um grupamento amino livre de várias

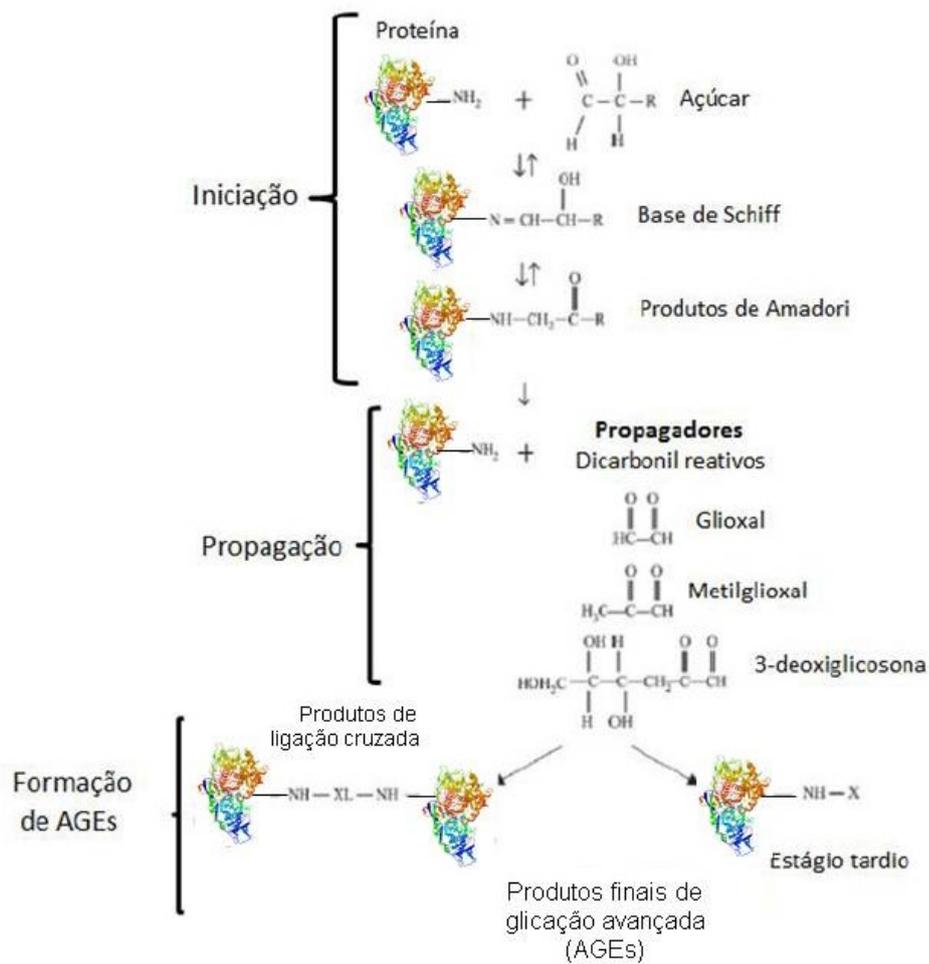
moléculas (proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos), dando origem a aldíminas instáveis denominadas bases de Schiff (Bierhaus *et al.*, 1997; Njoroge e Monnier, 1989).

Persistindo a hiperglicemia, em algumas horas a base sofre um rearranjo molecular que origina cetoaminas estáveis, denominadas produtos de Amadori, que são mais estáveis que as bases de Schiff. A HbA1c é um exemplo de produto de Amadori, pois a glicose se conjuga com a globina, que é um componente proteico da hemoglobina presente nos eritrócitos (Jakus e Rietbrock, 2004). Essa é uma reação irreversível e não-enzimática. Depende da concentração de glicose e proteínas, além da meia vida das proteínas e da sua reatividade nos grupos aminos livres (Hunt *et al.*, 1988; Lapolla *et al.*, 2005; Zhang *et al.*, 2009).

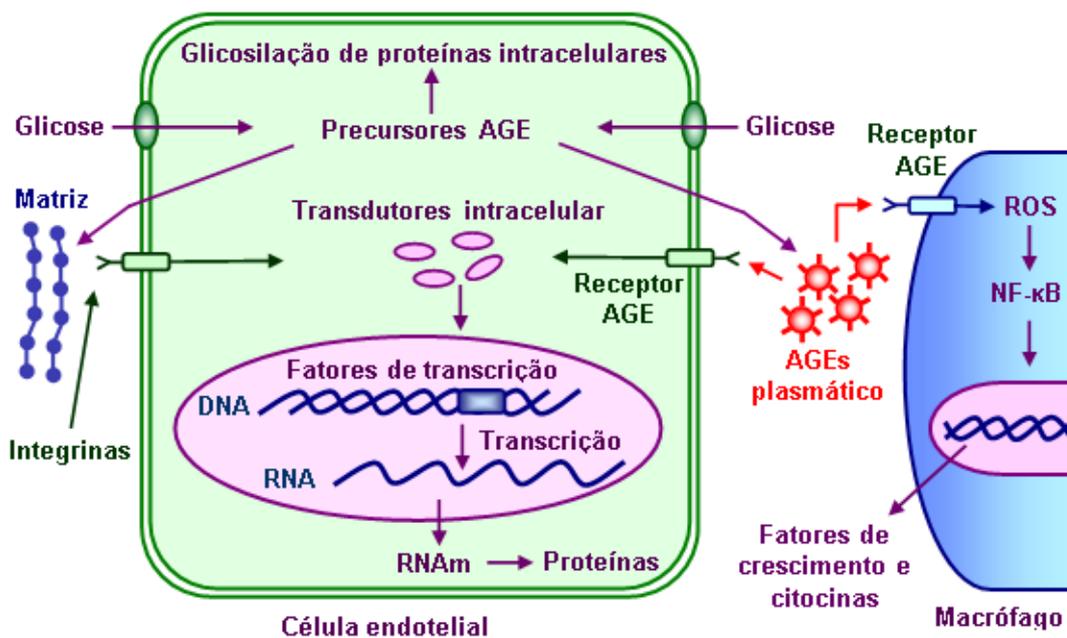
A fase de propagação envolve reações de oxidação e desidratação dos produtos de Amadori. Esses produtos, quando convertidos a compostos carbonílicos (glioxal, deoxiglicosanas e metilglioxal), agem como propagadores da glicação não enzimática de proteínas (Lapolla *et al.*, 2005). A meia-vida desses compostos dicarbonílicos é longa (minutos a horas) e eles atravessam a membrana plasmática com facilidade. Podem atuar longe do seu local de produção, modificando biomoléculas intra e extracelulares. O acúmulo desses compostos é definido em estresse por carbonilação (Thornalley *et al.*, 1999).

Por fim, os propagadores reagem com grupamentos amino livres de proteínas por oxidação, desidratação e ciclização. Isso forma compostos amarelo-marrons, insolúveis e irreversíveis denominados AGEs (Lapolla *et al.*, 2005; Ravelojaona *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2009). Os AGEs podem provocar alterações patológicas modificando as vias de transdução de sinal envolvendo os ligantes de matriz extracelular. Também podem alterar as concentrações de sinais solúveis (citocinas, hormônios e radicais livres) pela interação com os RAGEs, além de alterar as funções das proteínas (figura 5B) (Brownlee, 1995). A interação dos AGEs com os RAGEs ativa vias de sinalização relacionadas ao estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático (RE) e processos inflamatórios crônicos (Nedić *et al.*, 2013; Brownlee, 2001; Derubertis e Craven, 1994; Giacco e Brownlee, 2010; Liu *et al.*, 2009).

A



B



**Figura 5.** Formação (A) e sinalização (B) dos AGEs. A imagem “A” ilustra os três passos da reação de Maillard para a formação de AGEs: iniciação, propagação e a formação de AGEs. A iniciação começa pela formação da base de Schiff e termina no produto de Amadori. A propagação consiste na oxidação

e desidratação dos produtos de Amadori, sendo esses convertidos a compostos carbonílicos propagadores da reação (glicoxal, deoxiglicosanas e metilglicoxal). Na formação de AGEs a propagação dos compostos reage com aminos livres de proteínas por oxidação, desidratação e ciclização, formando compostos amarelo-marrons, insolúveis e irreversíveis, os AGEs (Retirado de Lucredi, 2019). A imagem “B” mostra as consequências da interação dos AGEs com os RAGEs. Os AGEs podem provocar alterações patológicas modificando as vias de transdução de sinal envolvendo os ligantes de matriz extracelular. Também podem alterar as concentrações de sinais solúveis (citocinas, hormônios e radicais livres) pela interação com os RAGEs, além de alterar as funções das proteínas (Brownlee, 1995). A interação dos AGEs com os RAGEs altera a expressão de várias proteínas, incluindo NF- $\kappa$ B, que é ativada e leva ao aumento de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento.

Evidências experimentais indicaram acúmulo de AGEs no cérebro de pacientes com demência do tipo DA. Essa patologia associada ao DM intensifica o processo de acúmulo desses produtos (Yan *et al.*, 1994; Dei *et al.*, 2002; Jono *et al.*, 2002; Girones *et al.*, 2004). Os AGEs são altamente tóxicos para os neurônios (Yan *et al.*, 1994; Takeuchi *et al.*, 2000), pois aumentam a agregação e citotoxicidade de fragmentos carboxi-terminais dos peptídeos beta-amilóide (A $\beta$ ), cujo acúmulo é característico da DA (Woltjer *et al.*, 2003). Como o peptídeo A $\beta$  também é ligante para os RAGEs (Arancio *et al.*, 2004), a associação DM e DA pode acelerar o aparecimento e a progressão da demência. Entretanto, ainda são inconclusivos os estudos sobre o mecanismo pelos quais o DM predispõe à neurodegeneração.

Os AGEs estão envolvidos em um ciclo vicioso que gera inflamação e produção de ERO, que implica no aumento desses produtos (Yan *et al.*, 1997; Obrosova, 2002; Jiang *et al.*, 2004). Além disso, Lucredi (2019) mostrou que células de astroglioma de rato linhagem C6 acumulam AGEs sob tratamento com uma alta concentração de glicose (25 mM). Glaser (2014) mostrou que os AGEs alteram a fisiologia mitocondrial e prejudicam a autofagia nessa mesma linhagem, permitindo o acúmulo de mitocôndrias disfuncionais e a perpetuação da geração de ERO. Outros estudos indicam que em doenças neurodegenerativas há redução na eficiência do processo de autofagia, com acúmulo de vacúolos autofágicos (Martinez-Vincente *et al.*, 2005).

#### **4.1.4. Aumento da via das hexosaminas**

A hiperglicemia crônica contribui para as complicações do DM por aumentar o fluxo de frutose-6-fosfato pela via das hexosaminas (Chen *et al.*, 1998; Du *et al.*, 2000; Kolm-Litty *et al.*, 1998; Sayeski e Kudlow, 1996). Em estado de hiperglicemia,

há aumento do fluxo da via glicolítica e elevam-se os níveis de frutose-6-fosfato. Esta é substrato para a enzima glutamina:frutose-6-fosfato aminotransferase, que auxilia a formação de glicosamina-6-fosfato, que é convertida a UDP-N-acetilglicosamina (UDP-GlcNAc) (Giacco e Brownlee, 2010). A UDP-GlcNAc pode ser utilizada para formar proteoglicanas e O-glicoproteínas (Brownlee, 2001; Wells et al., 2001).

A via das hexosaminas desempenha um papel na apoptose mediada por altas concentrações de glicose (Fülöp *et al.*, 2007). A O-glicação de certas proteínas pela N-acetilglicosamina pode provocar apoptose. Um exemplo é a O-glicação da proteína p53 e a proteína pró-apoptótica BAD, que aumenta a apoptose (Fiordaliso *et al.*, 2001; Rajamani & Essop, 2010; Rajamani *et al.*, 2011).

A ativação da via das hexosaminas leva a maior expressão de genes relacionados com complicações vasculares comuns no DM e/ou desenvolvimento de resistência à insulina (Gabriely *et al.*, 2002; Marshall & Monzon, 1989). O aumento da produção de UDP-GlcNAc ativa o fator de transcrição Sp1, regulador da ativação do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), o que contribui para o comprometimento da fisiologia vascular (Chen *et al.*, 1998).

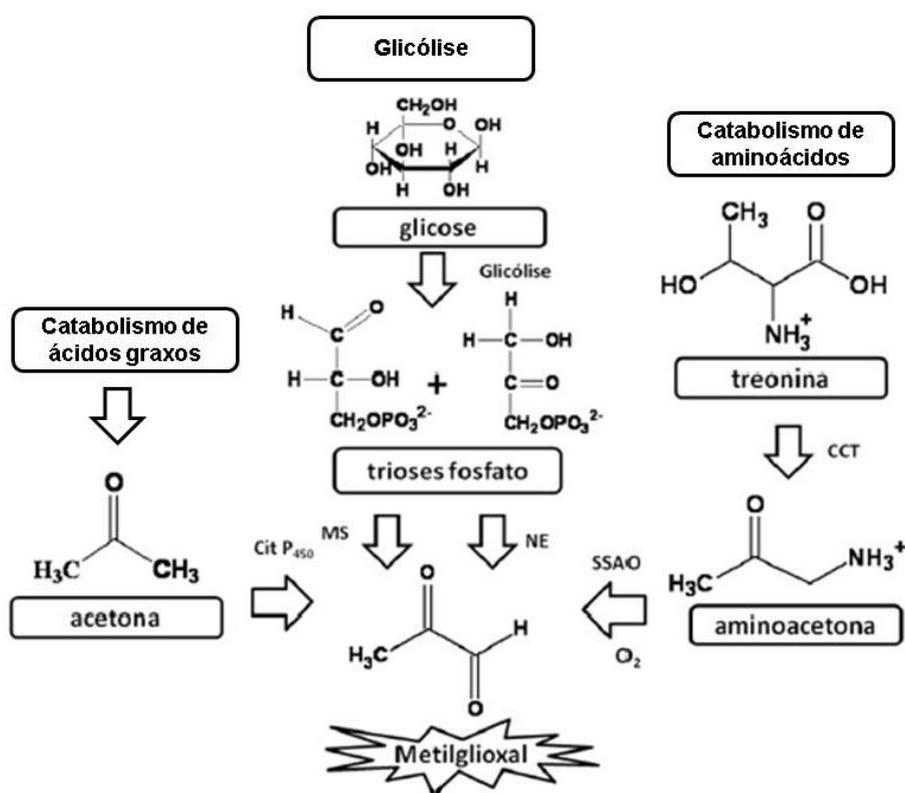
#### **4.1.5. Aumento da produção de metilglioxal (MG)**

Um dos produtos da oxidação da glicose é o metilglioxal (MG), um  $\alpha$ -oxoaldeído muito reativo. Este é produzido a partir de trioses-fosfato ou pelo catabolismo de ácidos graxos através da acetona e do aminoácido treonina (figura 6) (Koop e Casazza, 1985; Lyles e Chalmers, 1992; Reichard *et al.*, 1986; Thornalley, 1996). A principal fonte endógena de MG é a via glicolítica, que produz trioses-fosfato (gliceraldeído-3-fosfato e diidroxiacetona-fosfato) que podem ser convertidas espontaneamente ou enzimaticamente pela metilglioxal sintase a MG (Richard, 1993).

De 0,1 a 0,4% do fluxo glicolítico gera MG (Kalapos, 2008). A formação não enzimática deste produto ocorre em todas as células, mas, em condições normoglicêmicas, apenas 0,1% do metabolismo de trioses-fosfato resultam em MG (Phillips e Thornalley, 1993; Thornalley, 1988). A acetona formada no metabolismo de ácidos graxos também produz MG pelas isoenzima do citocromo P450IIE (acetona e

acetol monooxigenase) (Gonzalez, 1988), utilizando NAD(P)H como cofator (Gonzalez, 1988; Koop e Casazza, 1985).

O MG também é produzido pelos corpos cetônicos acetoacetato e  $\beta$ -hidroxibutirato. Conforme descrito acima, eles são espontaneamente convertidos em acetona, que é convertida a MG (Beisswenger *et al.*, 2005). O catabolismo da treonina pode produzir MG a partir de aminoacetona com ação da enzima amina oxidase sensível à ação de semicarbazia (SSAO) (figura 6). A SSAO está na superfície da membrana mitocondrial externa e no citoplasma do tecido adiposo de células do músculo liso vascular e endoteliais (Yu *et al.*, 2003).



**Figura 6.** Principais vias metabólicas envolvidas na síntese do metilglioxal (Retirado de Lucredi, 2019).

O MG reage com lipídeos, ácidos nucleicos e resíduos de lisina e arginina para formar AGEs como argpirimidina, hidroimidazolona (MG-H1), dímeros de lisina-MG e  $\text{N}\epsilon$ -(1-carboxietil)-lisina (Thornalley, 2005; Thornalley 2007; Rabbani e Thornalley, 2010). Por isso, o MG é um dos agentes mais potentes de glicação presente na célula. De 90 a 95% do MG presente nas células está ligado a

macromoléculas, o que sugere que as concentrações de MG intracelular (livre + ligado) podem ser superior a 300  $\mu\text{M}$  em normoglicemia (Thornalley, 1996; Chaplen *et al.*, 1998). No entanto, esse número pode ser muito superior em situações de hiperglicemia ou intolerância à glicose (Ahmed *et al.*, 2003).

O MG é um potente agente de glicação. Um experimento realizado por Thornalley (2005) indicou que a adição de 1  $\mu\text{M}$  de MG marcado com  $^{14}\text{C}$  ao plasma humano *ex vivo* leva à ligação completa e irreversível do mesmo às proteínas plasmáticas em 24h a 37°C. Em indivíduos saudáveis, o MG é acumulado pelo envelhecimento. Mas em diabético esse metabólito no plasma progride proporcionalmente com o grau e a duração da hiperglicemia (Strachan *et al.*, 2011). Em indivíduos normais, a concentração de MG no plasma é inferior a 500 nM. Em pacientes com DM1 e com hiperglicemia a taxa de MG pode ser de cinco a seis vezes superior (McLellan *et al.*, 1994). Em pacientes com DM2 com alta glicemia a concentração de MG atinge de dois a três vezes os seus níveis normais (McLellan *et al.*, 1994; Thornalley, 1996).

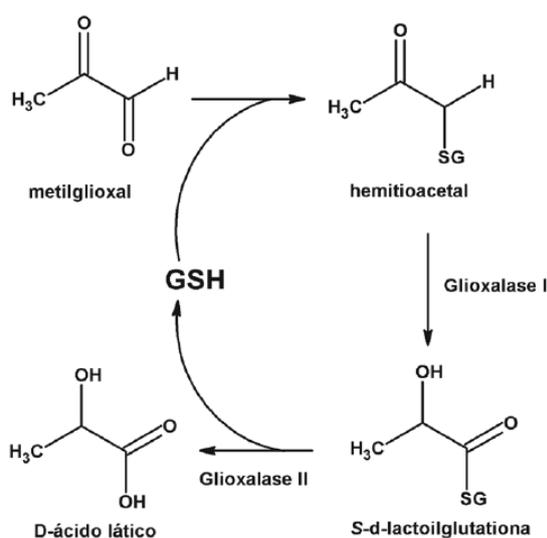
Pacientes com DA e não portadores de DM têm níveis elevados de MG no líquido cefalorraquidiano, chegando a ser até duas vezes maior que em indivíduos saudáveis. Há evidências que altas concentrações de glicose aumentam os níveis de MG livre no citosol de astrócitos (Lucredi, 2019). Isso ressalta o envolvimento do MG na patofisiologia do declínio cognitivo e neurodegeneração.

Dentre as alterações que o MG proporciona estão a modificação na função e na estrutura das proteínas, alterações na transcrição do RNA e síntese proteica através da formação de adutos com DNA (Kang *et al.*, 1996). Desta forma, o MG é mutagênico. A sua citotoxicidade vai além da glicação de macromoléculas. Estudos demonstraram que o MG induz estresse oxidativo e inflamação em vários tipos celulares. Essa molécula ativa a via de pró-oxidantes da MAPKs em células endoteliais humanas e células de Schwann dos nervos periféricos de ratos (Akhand *et al.*, 2001; Fukunaga *et al.*, 2006). Portanto, essa via pode levar a problemas na vasculatura e neuropatia de pacientes com DM.

O MG aumenta o estresse oxidativo por indução das citocinas pró-inflamatórias interleucinas 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e 6 (IL-6) em cultura de neurônios hipocámpais (Di Loreto *et al.*, 2004). De acordo com Chu *et al.* (2016), o MG ativa a via JNK e aumenta o conteúdo de citocinas pró-inflamatórias em cultura de astrócitos e no

hipocampo de animais tratado com essa molécula. O resultado disso é astrogliose e neuroinflamação.

Para se proteger dos efeitos deletérios do MG, as células possuem mecanismos de detoxificação, como as glioxalases, aldose redutases, aldeído desidrogenases e carbonil redutases (Thornalley, 1993; Kalapos, 1999; Vander Jagt e Hunsaker, 2003). Desses, o principal detoxificador é o sistema das glioxalases (figura 7), que ocorre através da reação espontânea do MG com a glutatona (GSH), dando origem a um hemitioacetal, que é convertido pela glioxalase I e a S-d-lactoilglutaciona (Kuhla *et al.*, 2005), sendo esta hidrolisada em D-lactato pela glioxalase II (GLO2). Assim, há regeneração da GSH (Rabbani *et al.*, 2016). De acordo com Dafre *et al.* (2015), em altas concentrações de MG as enzimas GLO1 e GLO2 são reguladas negativamente, o que prejudica a defesa antioxidante das células.



**Figura 7.** Sistema das glioxalases (Retirado de Sartori e Bechara, 2010).

Mesmo a GSH sendo reciclada pela GLO2 no sistema das glioxalases, a exposição ao MG em altas concentrações proporciona uma depleção de GSH, visto que a atividade da GLO2 é muito menor que da GLO1. Isso acarreta graves consequências para o estado redox celular, aumentando as razões GSSG/GSH e  $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ , culminando em estresse oxidativo (Dringen, 2000). Já a glutatona oxidada (GSSG) é responsável por inativar diretamente a GLO1 por modificação covalente (Birkenmeier *et al.*, 2010).

Bélanger *et al.* (2011b) estudou culturas de células corticais primárias de camundongo e verificou que a capacidade intrínseca do sistema das glioxalases é maior em astrócitos que em neurônios. A atividade das GLO1 e GLO2, neste modelo, são 9,8 e 2,5 vezes maior em astrócitos que em neurônios, respectivamente. Outro estudo, realizado por Hansen *et al.* (2012), identificou que a expressão das glioxalases em linhagem celular de astroglioma de rato (C6) é semelhante à observada em astrócitos. Isso porque as células em passagens elevadas (mais de 100) são muito semelhantes aos astrócitos.

Os neurônios têm menor atividade das glioxalases que os astrócitos, por isso a sua sensibilidade à toxicidade do MG é muito maior. As concentrações de MG a partir de 250  $\mu$ M levam à diminuição da viabilidade de neurônios. Já a viabilidade dos astrócitos não é afetada em concentrações de MG superiores a 1mM. Em altas concentrações de MG (acima de 2mM) incubadas em co-cultura de astrócitos e neurônios, estes são muito protegidos da toxicidade do MG pelos astrócitos (Bélanger *et al.*, 2011b).

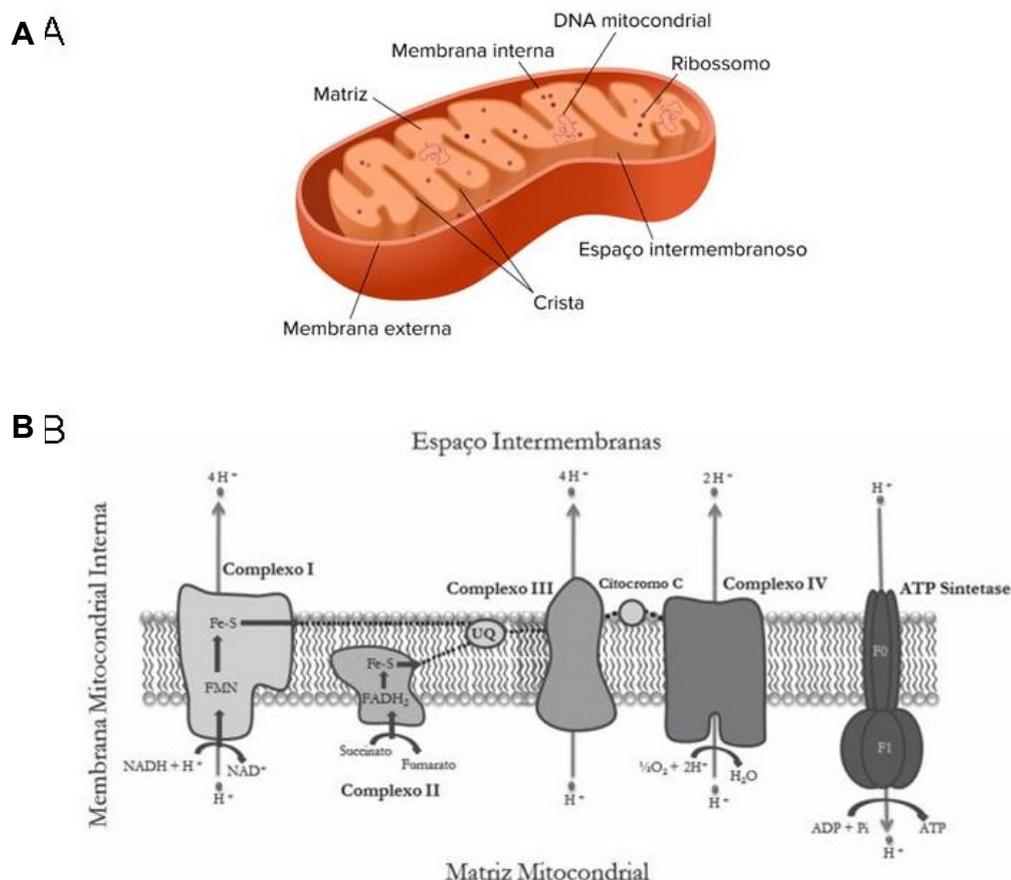
## 4.2. ALTERAÇÕES MITOCONDRIAIS NO SN EM PACIENTES COM DM

### 4.2.1. Alterações na fisiologia mitocondrial

A mitocôndria é responsável pela maior produção líquida de energia, nas células de organismos eucariotos não fotossintetizantes. Esta organela contém proteínas que estão envolvidas na oxidação de nutrientes, na respiração celular e geração de ATP (Kennedy e Lehninger, 1950, 1951; Lehninger e Smith, 1949).

A estrutura mitocondrial é constituída por duas membranas: uma externa (MME) e uma interna (MMI), além da matriz mitocondrial. A MME é permeável a pequenas moléculas e íons, enquanto a MMI é impermeável. Esta possui invaginações denominadas cristas e abriga os cinco complexos da cadeia respiratória (complexos I-IV e ATP sintase, figura 8). A matriz é solúvel e contém enzimas ativas do TCA, na  $\beta$ -oxidação e oxidação de aminoácidos. Também possui ribossomos e DNA mitocondrial, o qual codifica para treze das subunidades proteicas que constituem a cadeia respiratória (Nelson & Cox, 2011). A cadeia respiratória recebe

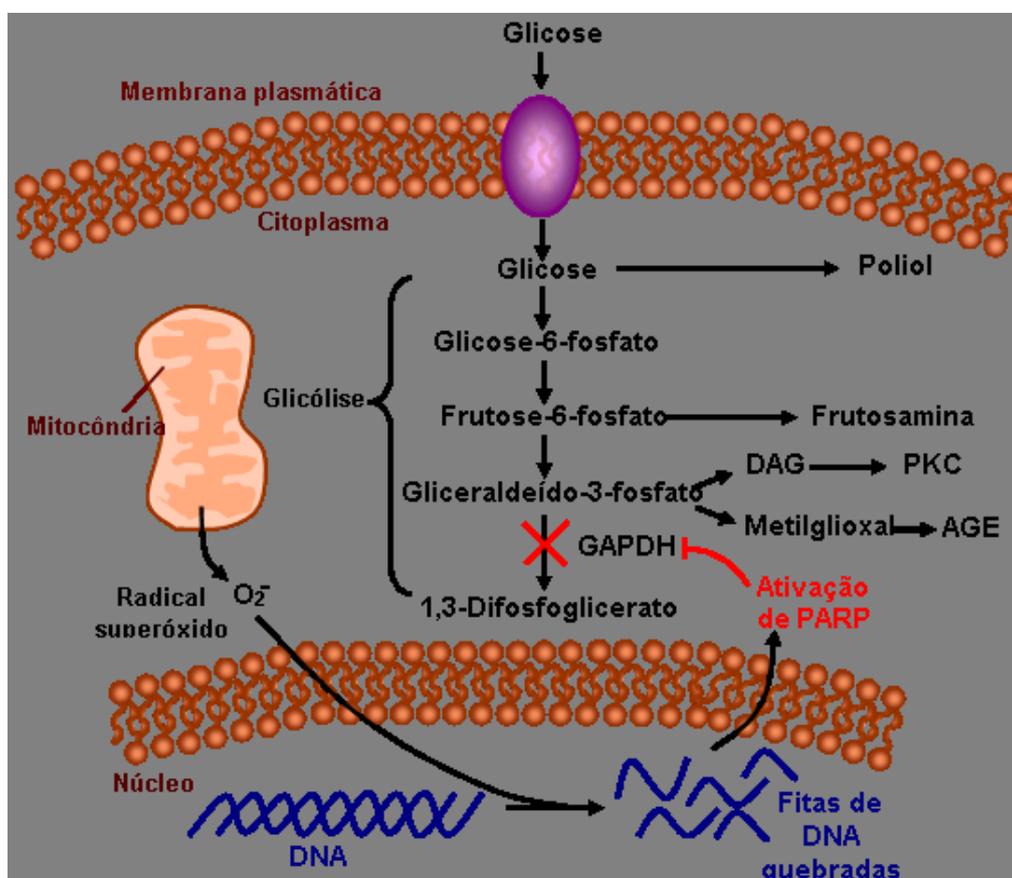
equivalentes de elétrons provenientes das coenzimas NADH e FADH<sub>2</sub> (geradas a partir da oxidação de substratos energéticos) e os transfere até o oxigênio molecular, que é o aceptor final de elétrons, formando H<sub>2</sub>O (Nelson e Cox, 2011).



**Figura 8.** Estrutura da Mitocôndria (A) (Adaptado de “Mitochondrion mini” – Wikimedia Commons, 2013). Complexos proteicos da cadeia respiratória (B) (Retirado de Pereira *et al.*, 2012).

A transferência de elétrons através da cadeia respiratória é acoplada à translocação de prótons da matriz mitocondrial para o espaço intermembranoso. Esse processo cria um gradiente eletroquímico que polariza a membrana. Segundo a teoria quimiosmótica de Peter Mitchell (1979), esse gradiente é a força motriz que comanda a síntese de ATP conforme o fluxo de prótons ocorre passivamente de volta para a matriz mitocondrial através de um poro de prótons associado à ATP sintase no complexo V (Babcock & Wikstrom, 1992; Voet & Voet, 1995).

A produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (ERO) como consequência da hiperglicemia ocorre porque as altas concentrações de glicose intracelular resultam em aumento no seu fluxo através da glicólise e ciclo de Krebs, uma condição que aumenta o turnover mitocondrial de equivalentes redutores (NADH e FADH<sub>2</sub>) e a diferença de potencial eletroquímico transmembrana na mitocôndria (Brownlee, 2005). Este último resulta em aumentada formação de ERO, que, por sua vez, inibe a gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH). A inibição da GAPDH resulta em um acúmulo de intermediários da via glicolítica, como gliceraldeído-3-fosfato e frutose-6-fosfato (Figura 9). Estes metabólitos são substratos para as reações que causam injúria celular hiperglicêmica e o aumento em suas concentrações ativam os mecanismos que acarretam nas complicações diabéticas (Brownlee, 2005).



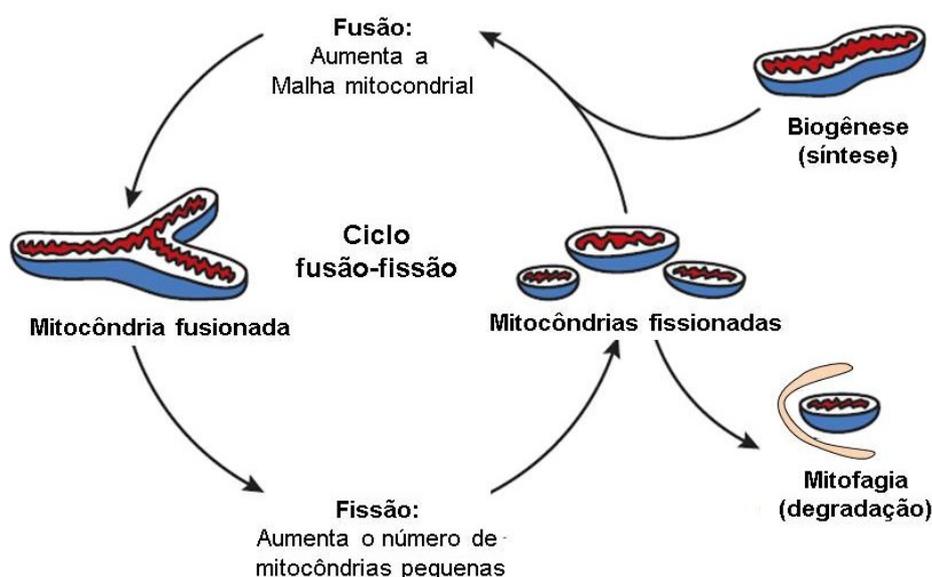
**Figura 9.** Mecanismo pelo qual o aumento na produção de espécies reativas de oxigênio induzido pela hiperglicemia ativa as quatro vias bioquímicas que resultam nas complicações. O aumento na formação mitocondrial de ERO resulta em quebras nas fitas de DNA e ativa a enzima poli(ADP-ribose) polimerase (PARP). Uma vez ativada, a PARP inibe a enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) e

resulta em acúmulo dos intermediários da via glicolítica. Com isto, ocorre um aumento no fluxo através das vias bioquímicas que resultam no desenvolvimento das complicações diabéticas.

Sabe-se que a hiperglicemia leva ao aumento de ERO, afetando a função mitocondrial. Isso também é observado em DA e DP. Assim, o estresse oxidativo favorece a neurodegeneração (Cheng et al., 2010; Reddy et al., 2009). De acordo com Racková *et al.* (2009), a toxicidade da glicose em linhagem de células neuronais HT22 é mediada pelo estresse oxidativo. Altas concentrações de glicose levam a maior produção de ERO e reduz a viabilidade das células. A disfunção mitocondrial foi demonstrada por Peng *et al.* (2016) através da exposição dos neurônios corticais primários a altas concentrações de glicose por seis dias, o que levou à redução do consumo de oxigênio mitocondrial e redução das atividades dos complexos I e IV da cadeia respiratória.

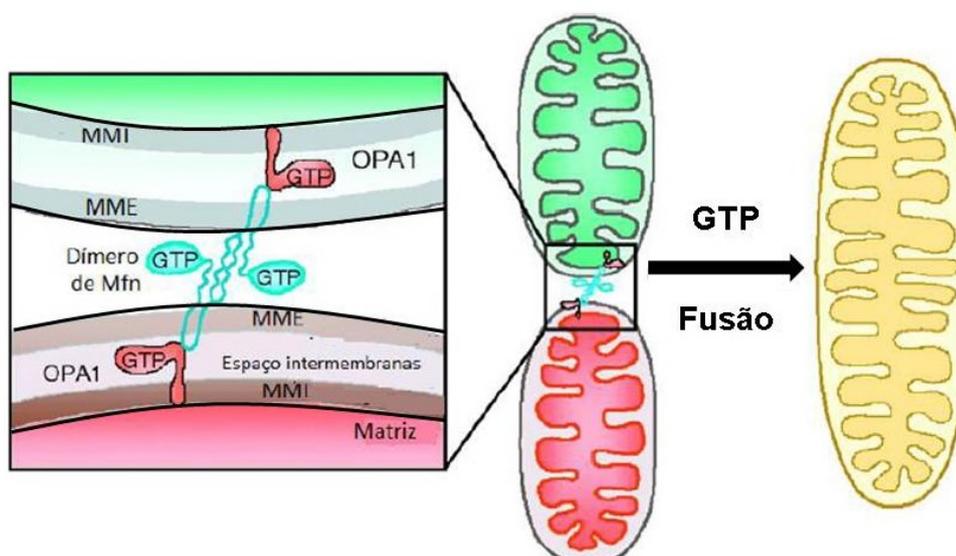
#### 4.2.2. Alterações na dinâmica mitocondrial

O ciclo de vida mitocondrial (Figura 10) compreende os processos de biogênese, dinâmica mitocondrial e autofagia. A mitocôndria é uma organela complexa e dinâmica que constantemente modifica sua morfologia através de processos de fusão e fissão (Liesa *et al.*, 2009). Sua renovação se dá pelo equilíbrio entre a biogênese e autofagia mitocondrial (mitofagia) (Seo *et al.*, 2010).



**Figura 10.** Ciclo de vida mitocondrial (Retirado de Lucredi, 2019).

O processo de fusão mitocondrial tem origem no encurvamento das membranas interna e externa, misturando os componentes intramitocondriais (Ishihara *et al.*, 2004). Esse encurvamento é promovido pela hidrólise da cardiolipina dependente de fosfolipase D. A fusão é regulada pelas proteínas mitofusinas 1 e 2 (Mfn 1 e Mfn 2), que estão presentes na MME (Santel e Fuller, 2001), e pela Opa1 (proteína da atrofia óptica 1), que está na MMI (Delettre *et al.*, 2001) (figura 11). Mesmo presente na MMI, a Opa1 também regula a fusão da MME, possivelmente pela sua interação com as mitofusinas (Cipolat *et al.*, 2004; Sesaki *et al.*, 2003). A fusão é regulada pela clivagem proteolítica da Opa1 quando há queda no potencial de membrana ( $\Delta\psi_m$ ) mitocondrial (Head *et al.*, 2009), o que previne a fusão.

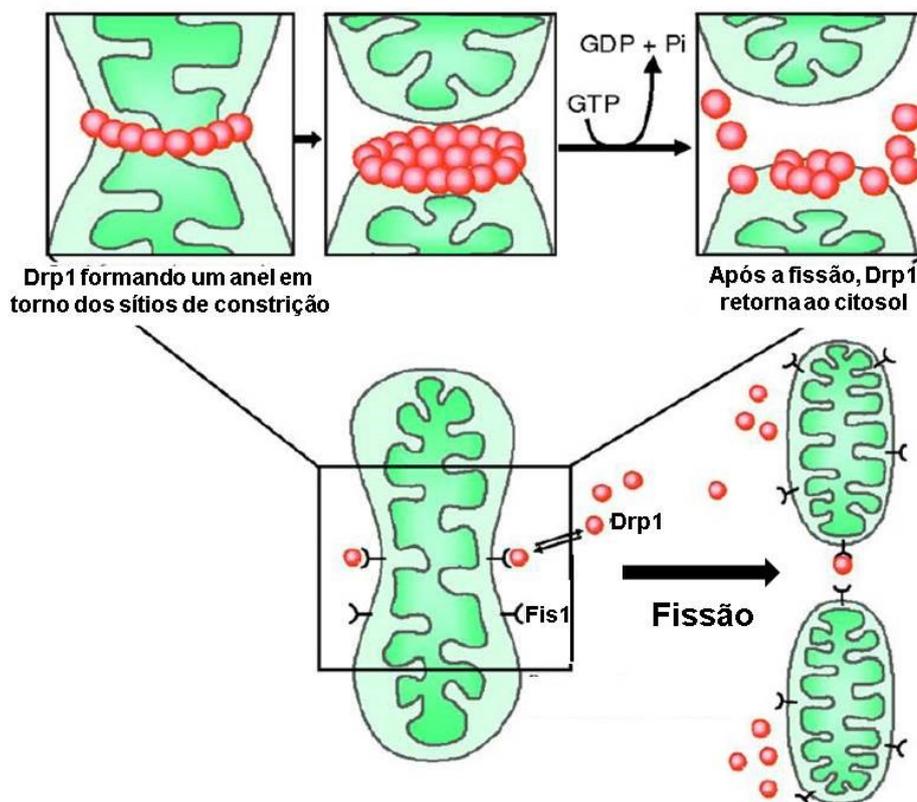


**Figura 11.** Representação esquemática da fusão mitocondrial (adaptado de Nisoli e Carruba, 2006). Este processo é regulado pelas mitofusinas (Mfn) da membrana externa da mitocôndria (Santel & Fuller, 2001) e pela Opa1 (proteína da atrofia óptica 1), presente na MMI. Opa1 interage com as Mfn para fundir. As mitofusinas contêm um domínio GTPase, envolvido na hidrólise do GTP, o qual é requerido para a oligomerização das mitofusinas e para promover a fusão das membranas mitocondriais externas das mitocôndrias adjacentes (Ishihara *et al.*, 2013; Zorzano *et al.*, 2010). A fusão das membranas internas requer um processo motor semelhante, acionado por Opa1 e coordenado por várias outras proteínas, incluindo as proibitinas (Song *et al.*, 2009).

A regulação do processo de fissão em células de mamíferos ocorre através de duas proteínas chave: proteína 1 relacionada à dinamina (Drp1) e proteína de fissão 1 (Fis 1). A Drp1 é uma GTPase localizada, principalmente, no citosol e é deslocada para a superfície mitocondrial mediante recrutamento, onde se associa com a Fis 1, que marca os potenciais locais de constrição e posterior fissão (Smirnova *et al.*, 2001). A atividade de Drp1 é modulada pós-traducionalmente por fosforilação,

ubiquitinação e sumoilação, o que permite um rápido controle sobre a morfologia mitocondrial durante diferentes estados de função mitocondrial (Wasilewski e Scorrano, 2009).

Após ser recrutada para a mitocôndria e interagir com seus receptores em locais denominados de sítios de constrição, a Drp1 se polimeriza em torno da organela e, através da hidrólise do GTP, altera a sua conformação para constrição as membranas externa e interna, ocasionando a fissão da mitocôndria (figura 12) (Ingerman e Nunnari, 2005; Mears *et al.*, 2011; Yoon & McNiven, 2001).



**Figura 12.** Representação esquemática do processo de fissão mitocondrial (adaptado de Nisoli & Carruba, 2006). Após ser recrutada para a mitocôndria e interagir com seus receptores em locais denominados de sítios de constrição, a Drp1 se polimeriza em torno da organela e, através da hidrólise do GTP, altera a sua conformação para constrição as membranas externa e interna, ocasionando a fissão da mitocôndria. Após o término da fissão, a proteína Drp1 retorna ao citosol (Ingerman & Nunnari, 2005; Mears *et al.*, 2011; Yoon & McNiven, 2001).

O inibidor peptídico P110 reduz a atividade da enzima Drp1 e é capaz de bloquear as interações Drp1 / Fis1 em neurônios, tendo efeitos benéficos para a morfologia e função mitocondrial. P110 também demonstrou efeitos neuroprotetores na doença de Parkinson, reduzindo a perda de neuritos (Qi *et al.*, 2013).

O resultado da fissão mitocondrial são mitocôndrias pequenas e esféricas, que perdem transientemente o  $\Delta\psi_m$ . Caso estas mitocôndrias sejam disfuncionais e não consigam recuperar este potencial, não serão reincorporadas à malha mitocondrial e, desta forma, o processo de mitofagia destas organelas será induzido (Twig *et al.*, 2008a, b).

A desregulação dos processos de dinâmica mitocondrial tem sido demonstrada em patologias neurológicas, como na doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2A, a qual é causada por mutações em Mfn2 (Züchner *et al.*, 2004), e na atrofia óptica autossômica dominante, relacionada a mutações em Opa1 (Alexander *et al.*, 2000; Delettre *et al.*, 2000).

Ainda, alterações na dinâmica mitocondrial são relacionadas à fisiopatologia de doenças neurológicas associadas ao envelhecimento, incluindo as DA e DP (para uma revisão, ver Chen & Chan, 2009; Itoh *et al.*, 2013; Latini *et al.*, 2011). Um aumento significativo na proteína Drp1 fosforilada no resíduo Ser 616 foi observado no córtex cerebral de ratos diabéticos induzidos com estreptozotocina (STZ), demonstrando maior fragmentação mitocondrial no cérebro desses animais. A aplicação de insulina reverteu esse aumento da fosforilação de Drp1 em animais STZ, indicando que a fissão é um evento chave para a disfunção mitocondrial no cérebro diabético (Santos *et al.*, 2014).

#### **4.2.3. Alterações na mitofagia**

A mitocôndria é constantemente exposta a vários intermediários reativos, podendo ser danificada. Desta forma, a renovação dessas organelas é indispensável para manter a malha mitocondrial saudável e funcional (Dodson *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2012; Youle e van der Blick, 2012). O estresse oxidativo pode prejudicar a homeostase das proteínas mitocondriais, levando à morte celular (Rainbolt *et al.*, 2015). A remoção de mitocôndrias é mediada pela autofagia (Las e Shirihai, 2010; Jin *et al.*, 2013).

A autofagia é uma via de degradação intracelular mediada por lisossomos e que mantém a homeostase celular através da renovação dos componentes intracelulares (de Duve & Wattiaux, 1966). Durante a autofagia, componentes

celulares, como lipídeos, proteínas e organelas, são sequestrados em vesículas de membrana dupla chamadas de autofagossomos, as quais são unidas aos lisossomos, formando os autolisossomos. As hidrolases presentes nos lisossomos digerem o “*cargo*” aos seus componentes básicos, como aminoácidos, que podem ser reutilizados em vias anabólicas ou como combustíveis em vias catabólicas para a geração de ATP. A autofagia – chamada de mitofagia em mitocôndrias – desempenha um papel vital no controle de qualidade de organelas, removendo organelas disfuncionais e danificadas (Las & Shirihai, 2010; Jin *et al.*, 2013).

A formação dos autofagossomos é mediada pela cadeia leve 3 da proteína associada a microtúbulos (LC3) e pelas proteínas associadas à autofagia (ATGs). A conversão de LC3-I (forma citosólica não conjugada) em LC3-II (forma conjugada à fosfatidiletanolamina - PE associada com a membrana autofagossomal) é um marcador para a formação de autofagossomos (Feng *et al.*, 2014; Kabeya *et al.*, 2004; Tanida *et al.*, 2004).

Li *et al.* (2017) mostrou que a autofagia encontra-se diminuída no hipocampo de ratos diabéticos com hiperglicemia em relação aos controles, e que altas concentrações de glicose inibem a autofagia em cultura primária de neurônios hipocampais, enquanto que a ativação da autofagia impede a morte celular induzida pela neurotoxicidade da glicose em linhagem de neurônios humanos SH-SY5Y.

Evidências consideráveis sugerem que as complicações vasculares associadas ao DM podem exacerbar a hipoperfusão cerebral crônica (HCC), a qual está intimamente relacionado ao declínio cognitivo. Um estudo realizado por Song *et al.* (2018) mostrou que em células de neuroblastoma de camundongo Neuro-2a expostas a hipóxia e/ou alta glicose por 48 h (mimetizando HCC relacionada ao DM), a hipóxia crônica reduziu a proliferação celular e aumentou os níveis de caspase-3 clivada, enquanto a alta glicose não teve efeito tóxico sinérgico óbvio. Este estudo também revelou um acúmulo de vacúolos autofágicos sob hipóxia devido ao comprometimento da indução da autofagia. Além disso, o acúmulo aberrante de mitocôndrias em células Neuro-2a foi atribuída à mitofagia insuficiente.

### 4.3. ALTERAÇÕES NA SINALIZAÇÃO DA INSULINA

A hiperinsulinemia e a resistência à insulina ocorrem no pré-diabetes e nos estágios iniciais do DM2, enquanto a hipoinsulinemia crônica ocorre no tipo 1 e em estágios avançados do DM2, onde ocorre falência das células  $\beta$  pancreáticas. Os receptores de insulina são expressos por todo o cérebro, sugerindo um papel importante da insulina na fisiologia do SNC. A insulina promove o metabolismo sináptico adequado, a síntese de proteínas e a sobrevivência neuronal. Particularmente no hipocampo, a insulina é um regulador da homeostase energética e da glicose (Air *et al.*, 2002), plasticidade neuronal do hipocampo e funções cognitivas (Zhao e Alkon, 2001; Man *et al.*, 2000; Ahmadian *et al.*, 2004; van der Heide *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2011), bem como neurogênese (Llorens-Martin *et al.*, 2009; Liu *et al.*, 2009; Guo *et al.*, 2010). Os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF) -1 e o IGF-2 medeiam seus efeitos biológicos por meio da ativação de dois receptores do tipo tirosina cinase altamente relacionados: o receptor de insulina e o receptor de IGF-1. Os receptores de insulina e IGF-1 são expressos por todo o cérebro e usam maquinaria de sinalização intracelular semelhante.

O receptor de insulina é um receptor do tipo tirosina cinase que ativa alvos a jusante por fosforilação de IRS. A fosforilação de IRS leva à ativação de PI3K e ativação das MAPKs, que estão envolvidas em mudanças na plasticidade sináptica do hipocampo aumentando síntese de proteínas ou por estabilização de microtúbulos. Dados recentes mostram que a insulina pode participar no fortalecimento da plasticidade sináptica através da ativação de PI3K canônica. Contudo, a insulina também pode ativar outras vias, como S6 cinase (S6K)/alvo mecanístico da rapamicina (mTOR), que estão envolvidos na sobrevivência neuronal e detecção de nutrientes (Lee *et al.*, 2011; Liu *et al.*, 2009; Llorens-Martin *et al.*, 2009).

A patogênese multifatorial do declínio cognitivo associado ao DM não é completamente compreendida, mas claramente compartilha características com o envelhecimento do cérebro e a DA. Em modelos animais de resistência à insulina (obesidade induzida por consumo de dieta rica em gordura), foi descrito um comprometimento da função do receptor de insulina (Pratchayasakul *et al.*, 2011). Como resultado, ocorrem alterações em componentes do citoesqueleto, levando à lesão sináptica e perda neuronal. Além disso, a transmissão sináptica é reduzida.

Déficits na sinalização de insulina aumentam a fosforilação de da proteína associada a microtúbulo, a proteína tau (Liu *et al.*, 2011; Iqbal *et al.*, 2009; Freude *et al.*, 2005), uma característica patogênica detectada no hipocampo de camundongos STZ diabéticos e ratos Zucker obesos, bem como em modelos animais de DA (Kim *et al.*, 2009; Qu *et al.*, 2011). Além disso, o tratamento com insulina é capaz de melhorar desempenho cognitivo (Francis *et al.*, 2008), tanto na doença de Alzheimer (Reger *et al.*, 2008) quanto em indivíduos sem demência (Benedic *et al.*, 2007).

#### 4.4. ALTERAÇÕES NOS NÍVEIS DE GLICOCORTICÓIDES

Embora hiperglicemia e diminuição na secreção de insulina ou atividade da insulina são certamente fatores centrais que contribuem para as características fisiopatológicas complexas de declínio cognitivo associado ao DM, alterações no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) também contribuem para complicações neuronais associadas ao DM. Níveis basais elevados de glicocorticóides foram relatados em pacientes com DM (Reagan *et al.*, 2008; Couch, 1992), o que pode influenciar a função adequada do SNC e contribuir para o desenvolvimento de deficiências cognitivas (Bruehl *et al.*, 2009; Beauquis *et al.*, 2008).

Existem dois tipos de receptores de corticosteróides, os receptores de mineralocorticóides (MR) de alta afinidade do tipo I e os receptores de glicocorticóides (GRs) de baixa afinidade do tipo II (Reul e de Kloet, 1985). Embora compartilhem domínios de ligação ao DNA quase idênticos, MR e GR podem exercer funções celulares distintas, já que os genes a que se ligam apresentam pouca sobreposição (Datson *et al.*, 2001). Os GRs estão amplamente distribuídos pelo cérebro na maioria dos neurônios e glia. Os GRs têm menor afinidade por glicocorticóides fisiológicos e só se tornam substancialmente ativados quando os níveis hormonais aumentam após o estresse. Os MRs são expressos em neurônios apenas e têm uma distribuição mais restrita com alta expressão confinada particularmente ao hipocampo e septo. MRs com uma afinidade 10 vezes maior para corticosteróides fisiológicos (glicocorticóides e o mineralocorticoide aldosterona) são amplamente ocupados em condições basais quando os níveis de hormônio estão baixos (Reul e de Kloet, 1985; McEwen *et al.*, 1986).

Com sua alta densidade de MRs e GRs, o hipocampo também é particularmente sensível às ações deletérias do excesso crônico de GC, potencializando a neurotoxicidade, atrofia dendrítica e, talvez, até a perda neuronal (Sapolsky, 1987). A ideia de que o excesso de GCs pode promover o envelhecimento do hipocampo foi estabelecida pela primeira vez há mais de 50 anos após um estudo que mostrou uma correlação positiva entre o envelhecimento do hipocampo (reatividade de astrócitos como um marcador de dano neuronal) e os níveis plasmáticos de corticosterona em ratos idosos (Landfield *et al.*, 1978). Embora apenas alguns estudos tenham mostrado que altos níveis de GC ou estresse realmente causam a perda de neurônios do hipocampo (Uno *et al.*, 1989; Sousa *et al.*, 1998), muitas evidências apoiam que estresse crônico (ou GCs altos) causam atrofia hipocampal (Watanabe *et al.*, 1992; Magarinos e McEwen, 1995).

O aumento crônico nos níveis de glicocorticóides plasmáticos pode agravar sintomas induzidos por altos níveis de glicose no sangue e aumenta a resistência à insulina (Yi *et al.*, 2009). Foi demonstrado que a elevação crônica dos níveis de corticosteroides induz mudanças na transcrição de genes que codificam receptores do hormônio liberador de corticotropina, suprime a arborização dendrítica e inibe a neurogênese em hipocampo (Joels *et al.*, 2007; Joels e Baram, 2009). Em roedores diabéticos, altos níveis de corticosteroides contribuem para o comprometimento da plasticidade sináptica e neurogênese (Stranahan *et al.*, 2008; Llorens-Martin *et al.*, 2009), induzem o esgotamento e o agrupamento de vesículas sinápticas em terminais de fibras musgosas (Magarinos e McEwen, 2000) e aumentam a expressão e a redistribuição de sinaptofisina no hipocampo. A manutenção dos níveis fisiológicos de corticosterona e reposição de insulina em ratos diabéticos evita alterações na plasticidade do hipocampo (Grillo *et al.*, 2005).

#### 4.5. NEUROINFLAMAÇÃO

O aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias no cérebro em pacientes diabéticos indicam que o sistema imunológico inato, e particularmente as células microgliais (Sima *et al.*, 2009; Kuhad *et al.*, 2009), são ativadas e desempenham um papel importante no dano neuronal em pacientes diabéticos e animais (Arvanitakis *et al.*, 2004; Kuhad e Chopra, 2008). Os níveis de citocinas pró-

inflamatórias são maiores no cérebro de pacientes e modelos animais com distúrbios neuropatológicos associados a déficits cognitivos, como DA e depressão (Leonard, 2007; Minghetti *et al.*, 2005). No hipocampo humano post-mortem foi detectado que a ativação da microglia em pacientes diabéticos é semelhante ao que é observado em pacientes com DA (Valente *et al.*, 2010).

Todas as vias clássicas glicotóxicas caracterizadas, como a via do poliol, a via PKC, a via MAPK e o aumento da produção de AGEs, podem iniciar e progredir direta ou indiretamente na produção de mediadores inflamatórios (Singh *et al.*, 2014). Especialmente o acúmulo de AGEs de proteínas e lipídios estimula a geração de mediadores inflamatórios e a ativação do fator de transcrição NF- $\kappa$ B, um potente indutor de processos inflamatórios (Yan *et al.*, 1994). Esses AGEs atuam em vários receptores presentes na microglia e macrófagos e estimulam a produção de citocinas como IL-1, IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ , proteína-1 quimioatrativa, proteína C reativa, quimiocinas, e assim por diante (Vlassara *et al.*, 2002; Wada e Yagihashi, 2005). A ativação do RAGE pode induzir a cascata inflamatória por meio da ativação da via do NF- $\kappa$ B.

O NF- $\kappa$ B é um fator de transcrição que regula positivamente a expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias e também é responsável pela indução de apoptose neuronal. A ativação do NF- $\kappa$ B também suprime a expressão de genes antioxidantes pela regulação negativa da via do fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf-2) e, portanto, indiretamente enfraquecendo a defesa antioxidante inata. A ativação de NF- $\kappa$ B com concomitante aumento da expressão de TNF- $\alpha$  tem um efeito inibitório sobre a sinalização da insulina e IGF-1, favorecendo o declínio cognitivo (Ganesh *et al.*, 2014).

A inflamação induzida por hiperglicemia persistente também afeta as características estruturais do neurônio, pois a glicosilação da proteína da mielina altera sua antigenicidade, causando infiltração de monócitos, macrófagos, neutrófilos da circulação sanguínea e ativação de células gliais do sistema nervoso (King, 2001; Shi *et al.*, 2013).

Essas células imunes, por sua vez, secretam citocinas inflamatórias que danificam ainda mais a bainha de mielina. Os monócitos e células imunes estimulados têm um ciclo vicioso de *feedback* positivo para aumentar a produção de mediadores

inflamatórios, potencializando, assim, a catástrofe nervosa. A hipóxia e a isquemia ocasionadas pelo diabetes também agravam a neuroinflamação por meio da indução da óxido nítrico sintase induzível (iNOS), que libera NO, um mediador fisiológico da inflamação (Soskić *et al.*, 2011).

Diabéticos com DM2 e ratos obesos (db/db) exibem memória de reconhecimento espacial prejudicada, que está associado a níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , TNF e IL-6) e expressão reduzida de fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) no hipocampo, sugerindo, assim, uma interação entre a inflamação e o comprometimento da memória (Dinel *et al.*, 2011). Além disso, verificou-se que após 2 semanas de diabetes existe uma ativação da microglia e expressão aumentada de proteína ácida fibrilar glial (GFAP) no hipocampo de ratos diabéticos induzidos por STZ. Após 6 semanas de diabetes, o aumento da atividade da caspase-3 induz morte celular. Este dano celular mediado pela caspase-3 é concomitante com ativação de astrócitos e microglia. Esses eventos parecem estar ligados e sustentam ainda mais a progressão e gravidade dos distúrbios cerebrais, resultando em deficiências cognitivas e comportamentais (Nagayach *et al.*, 2011).

## 5. DISCUSSÃO

O DM é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia crônica e falta de insulina, ou resistência à sua ação, e essas características são o gatilho para muitas das alterações metabólicas que favorecem o declínio cognitivo e neurodegeneração no cérebro diabético. De fato, o SN capta glicose pelos transportadores de glicose (GLUTs) GLUT1 e GLUT3, cuja atuação é independente da insulina (Maher *et al.*, 1991). Logo, em uma situação de hiperglicemia, a glicose pode se acumular nas células nervosas e ser desviada para vias neurotóxicas.

Os neurônios são particularmente suscetíveis ao estresse oxidativo causado pelas vias neurotóxicas ativadas pela hiperglicemia (via dos polióis, via das hexosaminas, via do MG, via das PKCs e produção de AGEs), pois possuem uma via glicolítica pouco ativa, o que pode contribuir para o declínio cognitivo e neurodegeneração em pacientes com DM (Almeida *et al.*, 2004; Herrero-Mendez *et al.*, 2009).

A hiperglicemia leva à fissão mitocondrial em resposta coordenada ao aumento da carga metabólica. Esta estratégia é frequentemente usada por neurônios sob aumento de estresse. O aumento da fissão mitocondrial é essencial na neurônios do hipocampo, que requerem ativação da fissão mitocondrial para a formação, função e manutenção de sinapses, processos de alta demanda metabólica em neurônios (Berman *et al.*, 2008; Li *et al.*, 2004). No entanto, a ativação crônica da fissão leva à produção de mitocôndrias disfuncionais, prejudicando o funcionamento das sinapses e podendo levar ao declínio cognitivo (Edwards *et al.*, 2010).

Além disso, o aumento do fluxo metabólico através da cadeia de transporte de elétrons da mitocôndria no DMI leva à transferência ineficiente de elétrons através dos complexos da cadeia respiratória e, portanto, geram ânion superóxido (Brownlee, 2005). Principalmente os complexos I e III são conhecidos por serem afetados e acabam sendo centros de vazamento de elétrons, aumentando a geração de superóxido (Ferryhough *et al.*, 2003) Geração de superóxido em excesso leva à produção de outras ERO, como peróxido ( $H_2O_2$ ) e radicais hidroxila. Superóxido também pode combinar com óxido nítrico (NO) para produzir peroxinitrito ( $ONOO^-$ ), um potente reagente que causa nitratação de várias proteínas importantes e leva a danos estruturais e funcionais (Pacher *et al.*, 2007). O dano ao DNA mediado por peroxinitrito leva à ativação de PARP, um elemento nuclear enzimático que causa a transferência de unidades de ribose poli-ADP para DNA utilizando NADH. O esgotamento de NADH leva a uma crise bioenergética e, portanto, leva a célula à necrose (Szabó *et al.*, 2003). A morte celular necrótica é conhecida por ativar a neuroinflamação. PARP desencadeia a inibição da enzima GAPDH e resulta em acúmulo dos intermediários da via glicolítica, que podem seguir pelas vias clássicas de glicotoxicidade (Brownlee, 2005).

Vários pesquisadores sugerem que as células neurogliais atuam como conectores entre estresse oxidativo e neuroinflamação (Scholz *et al.*, 2007). De acordo com esta teoria, o dano oxidativo à glia produz citocinas pró-inflamatórias excessivas, que por sua vez atuam sobre receptores de membrana de células neuronais e, portanto, ativa vias inflamatórias, causando neuroinflamação (Myers *et al.*, 2006). Todas as vias clássicas glicotóxicas caracterizadas, como a via do poli-ol, a via PKC, a via MAPK e o aumento da produção de AGEs, podem iniciar e progredir direta ou indiretamente na produção de mediadores inflamatórios (Singh *et al.*, 2014).

Especialmente o acúmulo de AGEs estimula a ativação do fator de transcrição NF- $\kappa$ B, um potente indutor de processos inflamatórios (Yan *et al.*, 1994). A ativação de NF- $\kappa$ B em células da glia aumenta a expressão de TNF- $\alpha$ , o qual tem um efeito inibitório sobre a sinalização da insulina e IGF-1, favorecendo o declínio cognitivo (Ganesh *et al.*, 2014).

Além da neuroinflamação, o aumento crônico nos níveis de GCs plasmáticos que ocorre no DM pode agravar a resistência à insulina (Yi *et al.*, 2009), já que o excesso de GCs inibe diretamente a translocação dos transportadores de glicose GLUT4 para a membrana plasmática em resposta à insulina (Dimitriadis, 1997). Os transportadores GLUT4 parecem ser essenciais para a consolidação da memória no hipocampo, já que este transportador pode aumentar o aporte de glicose durante as sinapses (Howarth *et al.*, 2012).

O hipocampo é uma região do cérebro envolvida na formação da memória e aprendizagem associativa e é particularmente afetado no DM por ser sensível à insulina. Dessa forma, a resistência à insulina hipocampal pode ser um mediador da disfunção cognitiva, visto que a insulina atua na sobrevivência neuronal, desenvolvimento de neurocircuitos, plasticidade sináptica (Derakhshan e Toth, 2013; Biessels e Reagan, 2015), bem como no metabolismo do peptídeo  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ) e da proteína tau, que formam as placas amilóides e emaranhados neurofibrilares na Doença de Alzheimer (DA) (Biessels & Kappelle, 2005; Craft *et al.*, 1998; Steen *et al.*, 2005).

Apesar de a maior parte da glicose entrar nos neurônios do hipocampo por transportadores de glicose GLUT3, que são independentes do estímulo da insulina, parte da entrada de glicose nessas células é mediada por este hormônio através dos transportadores GLUT4. Em neurônios, a ligação da insulina ao seu receptor leva à ativação do substrato do receptor de insulina (IRS) e, posteriormente da fosfoinositíde 3-cinase (PI3K) e da proteína cinase B (AKT). A AKT, por sua vez, é responsável pela translocação do GLUT4 e pela ativação da enzima degradadora de insulina (IDE), que degrada os peptídeos A $\beta$  (Jewell & Guan, 2013). Dessa forma, a resistência à insulina pode aumentar a deposição de peptídeos A $\beta$  e favorecer a neurodegeneração. Um trabalho recente realizado por Pearson-Leary e McNay (2012) mostrou que a administração aguda de A $\beta$  oligomérico ao hipocampo causa comprometimento

cognitivo rápido, metabolismo local da glicose reduzido e translocação prejudicada de GLUT4, um padrão que se assemelha muito à resistência à insulina do hipocampo.

As citocinas geradas no processo de neuroinflamação ativam a enzima janus cinase (JNK), a qual fosforila IRS-1 em um resíduo de serina em vez de tirosina, prejudicando a sinalização da insulina, uma vez que níveis elevados de IRS-1 fosforilado nos resíduos de serina bloqueiam a ligação da insulina / IGF-1 ao receptor de insulina e, assim, regulam negativamente os efetores a jusante, como AKT, que por sua vez bloqueia a fosforilação da enzima glicogênio sintase cinase (GSK3 $\beta$ ). Uma vez desfosforilada, a GSK3 $\beta$  torna-se ativa e fosforila a proteína tau, levando à hiperfosforilação e deposição de emaranhados neurofibrilares (Athauda e Foltynie, 2016), que aparecem em DA e DP (Yang *et al.*, 2018).

Provavelmente, a redução da autofagia em células do SN encontrada em modelos *in vitro* de hiperglicemia também está relacionada com a resistência à insulina além da hipoperfusão cerebral crônica. Tramutola *et al.* (2015) mostrou que, em pacientes com declínio cognitivo mediano e DA, há um aumento da fosforilação no sítio inibitório de IRS-1, juntamente com hiperativação de mTOR e uma diminuição nos marcadores de autofagia, Beclin 1 e LC3, sugerindo que tais mudanças sustentam a associação da resistência à insulina à demência precoce. O mTOR é um sensor de nutrientes ativado pela alta disponibilidade de nutrientes ricos em energia como a glicose. Neste sentido, a hiperglicemia do DM faz com que esse complexo seja constantemente ativado, inibindo a autofagia (Linares *et al.*, 2013). É importante ressaltar que a diminuição nos marcadores de autofagia se correlaciona diretamente com o aumento dos níveis de A $\beta$  e mitocôndrias disfuncionais. Em um grupo de pacientes pré-clínicos com DA, com função cognitiva normal ante-mortem acoplada à neuropatologia da DA na autópsia, houve evidência de comprometimento da autofagia, embora nenhuma alteração na via PI3K-AKT-mTOR tenha sido encontrada, sugerindo que o bloqueio da autofagia pode ser um evento precoce na deposição de A $\beta$  (Tramutola *et al.*, 2015).

## 6. CONCLUSÃO

As principais alterações metabólicas presentes no DM associadas ao declínio cognitivo e neurodegeneração são: a ativação de vias glicotóxicas (via dos polióis, hexosaminas, AGEs, MG e PKC) como caminho alternativo à via glicolítica para a metabolização da glicose em neurônios durante a hiperglicemia; resistência à insulina hipocampal, neuroinflamação, aumento da produção de GCs e alterações mitocondriais.

Embora todas essas alterações metabólicas sejam encontradas no cérebro de pacientes com DM, muitas delas parecem ter como origem a hiperglicemia crônica e a falta ou falha da ação da insulina. Desta forma, é de suma importância fazer o diagnóstico precoce desta patologia a fim de controlar a glicemia e os níveis de insulina plasmáticos, já que esses fatores estão diretamente envolvidos nas alterações patológicas no SN que levam ao declínio cognitivo e neurodegeneração.

Baseado nesta revisão, é possível direcionar estudos que visem diminuir as vias glicotóxicas, inflamação e que ativem a autofagia no cérebro diabético, além de controlar a glicemia e os níveis de insulina.

## REFERÊNCIAS

AHMADIAN, Gholamreza; JU, William; LIU, Lidong; WYSZYNSKI, Michael; LEE, Sang Hyung; DUNAH, Anthone W; TAGHIBIGLOU, Changiz; WANG, Yushan; LU, Jie; WONG, Tak Pan. Tyrosine phosphorylation of GluR2 is required for insulin-stimulated AMPA receptor endocytosis and LTD. **The Embo Journal**, [S.L.], v. 23, n. 5, p. 1040-1050, 19 fev. 2004. Wiley.

AHMED, N.; AHMED, U.; THORNALLEY, P. J.; HAGER, K.; FLEISCHER, G.; MU'NCH, G. Protein glycation, oxidation and nitration adduct residues and free adducts of cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease and link to cognitive impairment. **J. Neurochem.** v. 92, p. 255–263, 2005.

AHMED, N.; BATTAH, S.; KARACHALIAS, N.; BABAEI-JADIDI, R.; HORANYI, M.; BAROTI, K.; et al. Increased formation of methylglyoxal and protein glycation, oxidation and nitrosation in triosephosphate isomerase deficiency. **Biochim. Biophys. Acta.** v. 1639, p. 121–132, 2003.

AIR, Ellen L.; BENOIT, Stephen C.; CLEGG, Deborah J.; SEELEY, Randy J.; WOODS, Stephen C.. Insulin and Leptin Combine Additively to Reduce Food Intake and Body

Weight in Rats. **Endocrinology**, [S.L.], v. 143, n. 6, p. 2449-2452, 1 jun. 2002. The Endocrine Society.

AKHAND, A. A.; HOSSAIN, K.; MITSUI, H.; KATO, M.; MIYATA, T.; INAGI, R.; et al. Glyoxal and methylglyoxal trigger distinct signals for map family kinases and caspase activation in human endothelial cells. **Free Radic. Biol. Med.** v. 31, n. 1, p. 20–30, 2001.

ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. **Biologia Molecular da célula**. 5. ed. Rio de Janeiro: Artmed, 2010.

ALEXANDER, C.; VOTRUBA, M.; PESCH, U. E.; THISELTON, D. L.; MAYER, S.; MOORE, A.; RODRIGUEZ, M.; KELLNER, U.; LEO-KOTTLER, B.; AUBURGER, G.; et al. OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. **Nat. Genet.** v. 26, p. 211-215, 2000.

ALLAMAN, I.; BÉLANGER, M.; MAGISTRETTI, P. J. Methylglyoxal , the dark side of glycolysis. v. 9, p. 1–12, 2015.

ALMEIDA, A.; MONCADA, S.; BOLAÑOS, J. P. Nitric oxide switches on glycolysis through the AMP protein kinase and 6-phosphofructo-2-kinase pathway. **Naure Cell Biology**. v. 6, n. 1, p. 45–51, 2004.

American Diabetes Association (2013) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care** 36 (Suppl 1), S67–74.

American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**. v. 40, p. S1-131, 2017.

ARANCIO, O.; ZHANG, H. P.; CHEN, X.; LIN, C.; TRINCHESE, F.; PUZZO, D.; LIU, S.; HEGDE, A.; YAN, S. F.; STERN, A.; et al. RAGE potentiates abeta-induced perturbation of neuronal function in transgenic mice. **EMBO J.** v. 23, p. 4096 – 4105, 2004.

ARRIETA-CRUZ, I.; GUTIÉRREZ-JUÁREZ, R. The role of insulin resistance and glucose metabolism dysregulation in the development of Alzheimer’s disease. **Revista de Investigacion Clinica**. v. 68, n. 2, p. 53 – 58, 2016.

ARVANITAKIS, Z. et al. Diabetes Mellitus and Risk of Alzheimer Disease and Decline in Cognitive Function. **Archives of Neurology**, v. 61, n. 5, p. 661–666, 2004.

ATHAUDA, D.; FOLTYNIE, T.. Insulin resistance and Parkinson’s disease: a new target for disease modification?. **Progress In Neurobiology**, [S.L.], v. 145-146, p. 98-120, out. 2016. Elsevier BV.

ATKINSON, M. A.; EISENBARTH, G. S. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. **Lancet**. v. 358, p. 221-229, 2001.

BABCOCK, G.T.; WIKSTROM, M. Oxygen activation and the conservation of energy in cell respiration. **Nature**. v. 356, p. 301 - 309, 1992.

BARRIENTOS, A. In vivo and in organello assessment of OXPHOS activities.

**Methods**. v. 26, n. 4, p. 307 - 316, 2002.

BAYNES, J.; THORPE, S. R. The role of oxidative stress in development of diabetic complications. **Diabetes**. v. 40, p. 105 -112, 1999.

BEAUQUIS, J.; HOMO-DELARCHE, F.; REVSIN, Y.; NICOLA, A.F. de; SARAVIA, F.. Brain Alterations in Autoimmune and Pharmacological Models of Diabetes Mellitus: focus on hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis disturbances. **Neuroimmunomodulation**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 61-67, 2008. S. Karger AG.

BEISSWENGER, B. G.; DELUCIA, E. M.; LAPOINT, N.; SANFORD, R. J.; BEISSWENGER, P. J. Ketosis leads to increased methylglyoxal production on the Atkins diet. **Ann. N Y Acad. Sci.** v. 1043, p. 201 - 210, 2005.

BÉLANGER, M.; ALLAMAN, I.; MAGISTRETTI, P. J. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. **Cell Metab.** v. 14, p. 724–738, 2011a.

BÉLANGER, M.; YANG, J.; PETIT, J. M.; LAROCHE, T.; MAGISTRETTI, P. J.; ALLAMAN, I. Role of the glyoxalase system in astrocyte-mediated neuroprotection. **Neurosci.** v. 31, p. 18338–18352, 2011b.

BENEDICT, Christian; HALLSCHMID, Manfred; SCHULTES, Bernd; BORN, Jan; KERN, Werner. Intranasal Insulin to Improve Memory Function in Humans. **Neuroendocrinology**, [S.L.], v. 86, n. 2, p. 136-142, 2007. S. Karger AG.

BERMAN, S. B.; PINEDA, F. J.; HARDWICK, J. M. Mitochondrial fission and fusion dynamics: The long and short of it. **Cell Death and Differentiation**, v. 15, n. 7, p. 1147–1152, 2008.

BIESSELS, G. J.; REAGAN, L. P. Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction. **Nat. Rev. Neurosci.** v. 16, p. 660 - 671, 2015.

BIERHAUS, A.; ILLMER, T.; KASPER, M.; LUTHER, T.; QUEHENBERGER, P.; TRITSCHLER, H.; WAHL, P.; ZIEGLER, R.; MULLER, M.; NAWROTH, P. P. Advanced glycation end product (AGE)-mediated induction of tissue factor in cultured endothelial cells is dependent on RAGE. **Circulation**. v. 96, p. 2262 -2271, 1997.

BIRKENMEIER, G.; STEGEMANN, C.; HOFFMANN, R.; GUNTHER, R.; HUSE, K.; BIRKEMEYER, C. Post translational modification of human glyoxalase 1 indicates redox-dependent regulation. **PLoS ONE**. v. 5, n. 4, p. 1-13, 2010.

BOLAÑOS, J. P.; ALMEIDA, A.; MONCADA, S. Glycolysis: a bioenergetic or a survival pathway? **Trends in Biochemical Sciences**. v. 35, n. 3, p. 145–149, 2010.

BOSCO, D.; PLASTINO, M.; CRISTIANO, D.; COLICA, C.; ERMIO, C.; DE BARTOLO,

M.; et al. Dementia is associated with insulin resistance in patients with Parkinson's disease. **J. Neurol. Sci.** v. 315, p. 39 - 43, 2012.

BOUMEZBEUR, F., PETERSEN, K. F., CLINE, G. W., MASON, G. F., BEHAR, K. L., SHULMAN, G. I., et al. The contribution of blood lactate to brain energy metabolism in humans measured by dynamics <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy. **J. Neurosci.** v. 30, 13983–13991, 2010.

BOUZIER, A. K.; THIAUDIÈRE, E.; BIRAN, M.; ROULAND, R.; CANIONI, P.; MERLE, M. The metabolism of [3-(<sup>13</sup>C)] lactate in the rat brain is specific of a pyruvate carboxylase-deprived compartment. **J. Neurochem.** v. 75, p. 480–486, 2000.

BOUZIER-SORE, A. K.; VOISIN, P.; BOUCHAUD, V.; BEZANCON, E.; FRANCONI, J. M.; PELLERIN, L. Competition between glucose and lactate as oxidative energy substrates in both neurons and astrocytes: a comparative NMR study. **Eur. J. Neurosci.** v. 24, p. 1687–1694, 2006.

BRANDS, A. M.; KESSELS, R. P.; HOOGMA, R. P.; HENSELMANS, J. M.; VAN DER BEEK BOTER, J. W.; KAPPELLE, L. J.; DE HAAN, E. H.; BIESSELS, G. J. Cognitive performance, psychological well-being, and brain magnetic resonance imaging in older patients with type 1 diabetes. **Diabetes.** v. 55, p. 1800 – 1806, 2006.

BROWNLEE, M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. **Annu. Ver. Med.** v. 46, p. 223 - 234, 1995.

BROWNLEE, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complication. **Nature.** v. 414, p. 813 - 820, 2001.

BROWNLEE, M.. The Pathobiology of Diabetic Complications: a unifying mechanism. **Diabetes**, [S.L.], v. 54, n. 6, p. 1615-1625, 25 maio 2005. American Diabetes Association.

BRUEHL, Hannah; WOLF, Oliver T.; SWEAT, Victoria; TIRSI, Aziz; RICHARDSON, Stephen; CONVIT, Antonio. Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. **Brain Research**, [S.L.], v. 1280, p. 186-194, jul. 2009. Elsevier BV.

CAPALDI, R. A. Structure and function of cytochrome c oxidase. **Annu. Rev. Biochem.** v. 59, p. 569 - 596, 1990.

CHAPLEN, F. W.; FAHL, W. E.; CAMERON, D. C. Evidence of high levels of methylglyoxal in cultured Chinese hamster ovary cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** v. 95, p. 5533 - 5538, 1998.

CHATTON, J. Y.; PELLERIN, L.; MAGISTRETTI, P. J. GABA uptake into astrocytes is not associated with significant metabolic cost: implications for brain imaging of inhibitory transmission. **Proc. Natl Acad. Sci. USA.** v. 100, p. 12456 – 12461, 2003.

CHEN, H.; CHAN, D. C. Mitochondrial dynamics--fusion, fission, movement, and mitophagy in neurodegenerative diseases. **Hum. Mol. Genet.** v. 18, p. R169-176, 2009.

CHEN, Y. Q.; SU, M.; WALIA, R. R.; HAO, Q.; COVINGTON, J. W.; VAUGHAN, D. E. Sp1 sites mediate activation of the plasminogen activator inhibitor-1 promoter by glucose in vascular smooth muscle cells. **J. Biol. Chem.** v. 273, p. 8225 - 8231, 1998.

CHU, J.; LEE, D.; WONG, D.; WONG, G.; YUE, K. Methylglyoxal-induced neuroinflammatory response in in vitro astrocytic cultures and hippocampus of experimental animals. **Metabolic Brain Disease.** v. 31, p. 1055 - 1064, 2016.

CHUQUET, J.; QUILICHINI, P.; NIMCHINSKY, E. A.; BUZSAKI, G. Predominant enhancement of glucose uptake in astrocytes versus neurons during activation of the somatosensory cortex. **J. Neurosci.** v. 30, p. 15298–15303, 2010.

CHURCHILL, Eric N.; QVIT, Nir; MOCHLY-ROSEN, Daria. Rationally designed peptide regulators of protein kinase C. **Trends In Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 20, n. 1, p. 25-33, jan. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2008.10.002>.

CIPOLAT, S.; MARTINS DE BRITO, O.; DAL ZILIO, B.; SCORRANO, L. OPA1 requires mitofusin 1 to promote mitochondrial fusion. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** v. 101, p. 15927 - 15932, 2004.

COOPER, C. E.; BROWN, G. C. The inhibition of mitochondrial cytochrome oxidase by the gases carbon monoxide, nitric oxide, hydrogen cyanide and hydrogen sulfide: chemical mechanism and physiological significance. **J. Bioenerg. Biomembr.** v. 40, p. 533 - 539, 2008.

CORBALÁN-GARCÍA, Senena; GÓMEZ-FERNÁNDEZ, Juan C.. Protein kinase C regulatory domains: the art of decoding many different signals in membranes: The art of decoding many different signals in membranes. **Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - Molecular And Cell Biology Of Lipids**, [s.l.], v. 1761, n. 7, p. 633-654, jul. 2006. Elsevier BV.

COUCH, Rm. Dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion in poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. **Acta Endocrinologica**, [S.L.], v. 127, n. 2, p. 115-117, ago. 1992. Bioscientifica.

CRAVEN, P. A.; DAVIDSON, C. M.; DERUBERTIS, F. R. Increase in diacylglycerol mass in isolated glomeruli by glucose from de novo synthesis of glycerolipids. **Diabetes.** v. 39, p. 667 - 674, 1990.

DODSON, M.; REDMANN, M.; RAJASEKARAN, N. S.; DARLEY-USMAR, V.; ZHANG, J. KEAP1-NRF2 signalling and autophagy in protection against oxidative and reductive proteotoxicity. **Biochem. J.** v. 469, p. 347 - 355, 2015.

DAFRE, A.; GOLDBERG, J.; WANG, T.; SPIEGEL, D.; MAHER, P. Methylglyoxal, the foe and friend of glyoxalase and Trx/TrxR systems in HT22 nerve cells. **Free Radical Biology And Medicine**. v. 89, p. 8 -19, 2015.

DATSON, Nicole A.; PERK, Jeannette van Der; KLOET, E. Ronald de; VREUGDENHIL, Erno. Identification of corticosteroid-responsive genes in rat hippocampus using serial analysis of gene expression. **European Journal Of Neuroscience**, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 675-689, ago. 2001. Wiley.

DE DUVE, C.; WATTIAUX, R. Functions of lysosomes. **Annu. Rev. Physiol**. v. 28, p. 435 – 492, 1966.

DEFRONZO R. A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Med. Clin. North Am**. v. 88, n. 4, p. 787 - 835, 2004.

DEFRONZO R. A. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Diabetes**. v. 58, n. 4, p. 773 - 95, 2009.

DEJONG, Russel N. The nervous system complications of diabetes mellitus, with special reference to cerebrovascular changes. **The Journal Of Nervous And Mental Disease**. p. 181-206. mar. 1950.

DEI, R.; TAKEDA, A.; NIWA, H.; LI, M.; NAKAGOMI, Y.; WATANABE, M.; INAGAKI, T.; WASHIMI, Y.; YASUDA, Y.; HORIE, K.; et al. Lipid peroxidation and advanced glycation endproducts in the brain in normal aging and in Alzheimer's disease. **Acta Neuropathol**. v.104, p. 113 – 122, 2002.

DELETTRE, C.; GRIFFOIN, J. M.; KAPLAN, J.; DOLLFUS, H.; LORENZ, B.; FAIVRE, L.; LENAERS, G.; BELENGUER, P.; HAMEL, C. P. Mutation spectrum and splicing variants in the OPA1 gene. **Hum. Genet**. v. 109, p. 584-591, 2001.

DELETTRE, C.; LENAERS, G.; GRIFFOIN, J. M.; GIGAREL, N.; LORENZO, C.; BELENGUER, P.; PELLOQUIN, L.; GROSGEORGE, J.; TURC-CAREL, C.; PERRET, E.; et al. Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. **Nat. Genet**. v. 26, p. 207 -210, 2000.

DERAKHSHAN, F.; TOTH, C. Insulin and the brain. **Curr. Diabetes Rev**. v. 9, p. 102-116, 2013.

DERUBERTIS, F. R.; CRAVEN, P. A. Activation of protein kinase C in glomerular cells in diabetes. Mechanisms and potential links to the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. **Diabetes**. v. 43, p. 1 - 8, 1994.

DI DONATO, S. Disorders related to mitochondrial membranes: pathology of the respiratory chain and neurodegeneration. **J. Inherit. Metab. Dis**. v. 23, p. 247 - 263, 2000.

DI LORETO, S.; CARACCILO, V.; COLAFARINA, S.; SEBASTIANI, P.; GASBARRI, A.; AMICARELLI, F. Methylglyoxal induces oxidative stress-dependent cell injury and

up-regulation of interleukin-1 $\beta$  and nerve growth factor in cultured hippocampal neuronal cells. **Brain Res.** v. 1006, n. 2, p. 157–167, 2004.

DIMITRIADIS, G. et al. Metabolism To Insulin in Rat Skeletal Muscle. **Biochemistry Journal.** v. 712, p. 707–712, 1997.

DINEL, A. L. et al. Cognitive and emotional alterations are related to hippocampal inflammation in a mouse model of metabolic syndrome. **PLoS ONE**, v. 6, n. 9, 2011.

DRINGEN, R. Metabolism and functions of glutathione in brain. **Prog. Neurobiol.** v. 62, p. 649–671, 2000.

DU, X. L.; EDELSTEIN, D.; ROSSETTI, L.; FANTUS, I. G.; GOLDBERG, H.; ZIYADEH, F.; WU, J.; BROWNLEE, M. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** v. 97, p. 12222-12226, 2000.

DUARTE, João M N.. Metabolic Alterations Associated to Brain Dysfunction in Diabetes. **Aging And Disease**, [s.l.], v. 6, n. 5, p.304-321, 2015. Aging and Disease.

FALKOWSKA, A. et al. Energy metabolism of the brain, including the cooperation between astrocytes and neurons, especially in the context of glycogen metabolism. **International Journal of Molecular Sciences.** v. 16, n. 11, p. 25959 – 25981, 2015.

FENG, Y.; HE, D.; YAO, Z.; KLIONSKY, D. J. The machinery of macroautophagy. **Cell Res.** v. 24, p. 24 – 41, 2014.

FERREIRA, L. S. S.; FERNANDES, C. S.; VIEIRA, M. N. N.; DE FELICE, F. G. Insulin Resistance in Alzheimer's Disease. **Frontiers in Neuroscience.** v. 12, p. 1 – 11, 2018.

FERNYHOUGH, Paul; HUANG, Tze-Jen; VERKHRATSKY, Alex. Mechanism of mitochondrial dysfunction in diabetic sensory neuropathy. **Journal Of The Peripheral Nervous System**, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 227-235, dez. 2003. Wiley.

FIORDALISO, F.; LERI, A.; CESSSELLI, D.; LIMANA, F.; SAFAI, B.; et al. Hyperglycemia activates p53 and p53-regulated genes leading to myocyte cell death. **Diabetes.** v. 50, p. 2363 - 2375, 2001.

FOLMER, V.; SOARES, J. C.; ROCHA, J. B. Oxidative estress in mice is dependent on the free glucose content in the diet. **Int. J. Biochem. Cell. Bio.** v. 34, p. 1279 - 1285, 2002.

FRANCIS, George J *et al.* Intranasal insulin prevents cognitive decline, cerebral atrophy and white matter changes in murine type I diabetic encephalopathy. **Brain**, [S.L.], v. 131, n. 12, p. 3311-3334, 16 nov. 2008. Oxford University Press (OUP).

FREUDE, S.; PLUM, L.; SCHNITKER, J.; LEESER, U.; UDELHOVEN, M.; KRONE, W.; BRUNING, J. C.; SCHUBERT, M.. Peripheral Hyperinsulinemia Promotes Tau Phosphorylation In Vivo. **Diabetes**, [S.L.], v. 54, n. 12, p. 3343-3348, 23 nov. 2005. American Diabetes Association.

FUKUNAGA, M. et al. Methylglyoxal induces apoptosis through oxidative stress-mediated activation of p38 mitogen-activated protein kinase in rat Schwann cells. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v. 1043, n. 78, p. 151–157, 2005.

FÜLÖP, N.; MARCHASE, R. B.; CHATHAM, J. C. Role of protein O-linked Nacetyl glucosamine in mediating cell function and survival in the cardiovascular system. **Cardiovasc. Res.** v. 73, p. 288-297, 2007.

GABRIELY, I.; YANG, X. M.; CASES, J. A. M. A; ROSSETTI, L.; BARZILAI, N. Hyperglycemia induces PAI-1 gene expression in adipose tissue by activation of the hexosamine biosynthetic pathway. **Atherosclerosis**. v. 160, p. 115 - 122, 2002.

GASPAR, J. M.; BAPTISTA, F. I.; MACEDO, M. P.; AMBRÓSIO, A. F. Inside the Diabetic Brain: Role of Different Players Involved in Cognitive Decline. **ACS Chemical Neuroscience**. v. 7, n. 2, p. 131 – 142, 2015.

GAVARD, J. A.; LUSTMAN, P. J.; CLOUSE, R. E. Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. **Diabetes Care**. v. 16, n. 8, p. 1167–1178, 1993.

GERALDES, Pedro; KING, George L.. Activation of Protein Kinase C Isoforms and Its Impact on Diabetic Complications. **Circulation Research**, [s.l.], v. 106, n. 8, p. 1319-1331, 30 abr. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.110.217117>.

GIACCO, F.; BROWNLEE, M. Oxidative stress and diabetic complications. **Circulation research**. v. 107, p. 1058 - 1070, 2010.

GIRONES, X.; GUUIMERA, A.; CRUZ-SANCHEZ, C. Z.; ORTEGA, A.; SASAKI, N.; MAKITA, Z.; LAFUENTE, J. V.; KALARIA, R.; CRUZ-SANCHEZ, F. F. N epsilon carboxymethyllysine in brain aging, diabetes mellitus, and Alzheimer's disease. **Free Radic. Biol. Med.** v. 36, p. 1241 – 1247, 2004.

GLASER, Viviane. **Efeitos da hiperglicemia crônica e seus metabólitos, metilglioxal e produtos terminais de glicação, na fisiologia e dinâmica mitocondrial no sistema nervoso central**. 2014. 117 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014

GONZALEZ, F. J. The molecular biology of cytochrome P450s. **Pharmacological reviews**. v. 40, p. 243-288, 1988.

GRILLO, C.A.; PIROLI, G.G.; WOOD, G.e.; REZNIKOV, L.R.; MCEWEN, B.s.; REAGAN, L.P.. Immunocytochemical analysis of synaptic proteins provides new

insights into diabetes-mediated plasticity in the rat hippocampus. **Neuroscience**, [S.L.], v. 136, n. 2, p. 477-486, jan. 2005. Elsevier BV.

GUO, Jun; YU, Caiyong; LI, Hongzeng; LIU, Fangfang; FENG, Rui; WANG, Hui; MENG, Yanling; LI, Zhuyi; JU, Gong; WANG, Jian. Impaired neural stem/progenitor cell proliferation in streptozotocin-induced and spontaneous diabetic mice. **Neuroscience Research**, [S.L.], v. 68, n. 4, p. 329-336, dez. 2010. Elsevier BV.

HALLIWEL, B; GUTTERIDGE, J. M.; Free radicals in biology and medicine. 4. ed. New York: **Oxford University Press**, 2007.

HANSEN, F. S.; D. F.; SILVEIRA, S. L.; HOEFEL, A. L.; FONTOURA, J. B.; TRAMONTINA, A. C.; et al. Methylglyoxal alters glucose metabolism and increases AGEs content in C6 glioma cells. **Metab. Brain Dis.** v. 27, p. 531–539, 2012.

HARDING, H. P.; ZHANG, Y.; BERTOLOTTI, A.; ZENG, H.; RON, D. Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response. **Mol. Cell.** v. 5, p. 897 - 904, 2000.

HARRIS, J. J.; JOLIVET, R.; ATTWELL, D. Synaptic energy use supply. **Neuron.** v. 75, p. 762–777, 2012.

HEAD, B.; GRIPARIC, L.; AMIRI, M.; GANDRE-BABBE, S.; AND VAN DER BLIEK, A. M. Inducible proteolytic inactivation of OPA1 mediated by the OMA1 protease in mammalian cells. **J. Cell Biol.** v. 187, p. 959 - 966, 2009.

HEIDE, Lars P. van Der; KAMAL, Amer; ARTOLA, Alain; GISPEN, Willem Hendrik; RAMAKERS, Geert M. J.. Insulin modulates hippocampal activity-dependent synaptic plasticity in a N-methyl-d-aspartate receptor and phosphatidylinositol-3-kinase-dependent manner. **Journal Of Neurochemistry**, [S.L.], v. 94, n. 4, p. 1158-1166, 17 jun. 2005. Wiley.

HERRERO-MENDEZ, A.; ALMEIDA, A.; FERNANDEZ, E.; MAESTRE, C.; MONCADA, S.; BOLANOS, J. P. The bioenergetic and antioxidant status of neurons is controlled by continuous degradation of a key glycolytic enzyme by APC/C-Cdh1. **Nat. Cell Biol.** v. 11, p. 747–752, 2009.

HERTZ, L.; PENG, L.; DIENEL, G.A. Energy metabolism in astrocytes: High rate of oxidative metabolism and spatiotemporal dependence on glycolysis/glycogenolysis. **J. Cereb. Blood Flow Metab.** v. 27, p. 219 – 249, 2007.

HOWARTH, Clare; GLEESON, Pdraig; ATTWELL, David. Updated Energy Budgets for Neural Computation in the Neocortex and Cerebellum. **Journal Of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, [S.L.], v. 32, n. 7, p. 1222-1232, 21 mar. 2012. SAGE Publications.

HUNT, J. V.; DEAN, R. T.; WOLFF, S. P. Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation. Glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing. **Biochem. J.** v. 256, p. 205-212, 1988.

HYDER, F.; PATEL, A. B.; GJEDDE, A.; ROTHMAN, D. L.; BEHAR, K. L.; SHULMAN, R. G. Neuronal-glia glucose oxidation and glutamatergic-GABAergic function. **J. Cereb. Blood Flow Metab.** v. 26, p. 865 – 877, 2006.

INGERMAN, E.; NUNNARI, J. A. continuous, regenerative coupled GTPase assay for dynamin-related proteins. **Methods Enzymol.** v. 404, p. 611 - 619, 2005.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). IDF Atlas. 7. ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.

INOBUCHI, T.; BATTAN, R.; HANDLER, E.; SPORTSMAN, J.R.; HEATH, W.; KING, G. L. Preferential elevation of protein kinase C isoform beta II and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.** v. 89, p. 11059 - 11063, 1992.

IQBAL, Khalid; LIU, Fei; GONG, Cheng-Xin; ALONSO, Alejandra del C.; GRUNDKE-IQBAL, Inge. Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. **Acta Neuropathologica**, [S.L.], v. 118, n. 1, p. 53-69, 30 jan. 2009. Springer Science and Business Media LLC.

ISHIHARA, N.; EURA, Y.; MIHARA, K. Mitofusin 1 and 2 play distinct roles in mitochondrial fusion reactions via GTPase activity. **J. Cell Sci.** v. 117, p. 6535 -6546, 2004.

ISHIHARA, N.; OTERA, H.; OKA, T.; MIHARA, K. Regulation and physiologic functions of GTPases in mitochondrial fusion and fission in mammals. **Antioxid Redox Signal.** v. 19, p. 389-399, 2013.

ITOH, Y.; ESAKI, T.; SHIMOJI, K.; COOK, M.; LAW, M. J.; KAUFMAN, E.; et al. Dichloroacetate effects on glucose and lactate oxidation by neurons and astroglia *in vitro* and on glucose utilization by brain *in vivo*. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** v. 100, p. 4879 – 4884, 2003.

ITOH, K.; NAKAMURA, K.; IJIMA, M.; SESAKI, H.; Mitochondrial dynamics in neurodegeneration. **Trends in cell biology** v. 23, p. 64-71, 2013.

JAKUS, V.; AND RIETBROCK, N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. **Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca.** v. 53, p. 131-142, 2004.

JANSON, J.; LAEDTKE, T.; PARISI, J.; O'BRIEN, P.; PETERSEN, R.; BUTLER, P. Increased Risk of Type 2 Diabetes in Alzheimer Disease. **Diabetes.** v. 53, p. 474 - 481, 2004.

JEWELL, Jenna L.; GUAN, Kun-Liang. Nutrient signaling to mTOR and cell growth. **Trends In Biochemical Sciences**, [S.L.], v. 38, n. 5, p. 233-242, maio 2013. Elsevier BV.

JIANG, J. M.; WANG, Z.; LI, D. D. Effects of AGEs on oxidation stress and antioxidation abilities in cultured astrocytes. **Biomed. Environ. Sci.** v. 17, p. 79 – 86, 2004.

JIN, M.; LIU, X.; KLIONSKY, D. J. SnapShot: selective autophagy. **Cell.** v. 152, p. 368, 2013.

JOËLS, Marian; BARAM, Tallie Z.. The neuro-symphony of stress. **Nature Reviews Neuroscience**, [S.L.], v. 10, n. 6, p. 459-466, 2 abr. 2009. Springer Science and Business Media LLC.

JOËLS, Marian; KARST, Henk; KRUGERS, Harmen J.; LUCASSEN, Paul J.. Chronic stress: implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. **Frontiers In Neuroendocrinology**, [S.L.], v. 28, n. 2-3, p. 72-96, ago. 2007. Elsevier BV.

JONO, T.; KIMURA, T.; TAKAMATSU, J.; NAGAI, R.; MIYAZAKI, K.; YUZURIHA, T.; KITAMURA, T.; HORIUCHI, S. Accumulation of imidazolone, pentosidine, and N (epsilon)-(carboxymethyl) lysine in hippocampal CA4 pyramidal neurons in aged human brain. **Pathol. Int.** v. 52, p. 563 – 571, 2002.

KABEYA, Y.; MIZUSHIMA, N.; YAMAMOTO, A.; OSHITANI-OKAMOTO, S.; OHSUMI, Y.; YOSHIMORI, T. LC3, GABARAP and GATE16 localize to autophagosomal membrane depending on form-II formation. **J. Cell Sci.** v. 117, p. 2805 – 2812, 2004.

KALAPOPOS, M. P. Methylglyoxal in living organisms: chemistry, biochemistry, toxicology and biological implications. **Toxicol. Lett.** v. 110, n. 99 00160-5 p.145 – 175, 1999.

KALAPOPOS, M. P. Methylglyoxal and glucose metabolism: a historical perspective and future avenues for research. **Drug Metabol. Drug Interact.** v. 23, p. 69 – 91. v. 23, p. 12 - 69, 2008.

KANG, Y.; EDWARDS L. G.; THOMALLEY, P. J. Effect of methylglyoxal on human leukaemia 60 cell growth: modification of DNA, G, growth arrest and induction of apoptosis. **Leuk. Res.** v. 20, n. 5, p. 397 - 405, 1996.

KEMPPAINEN, K. M.; ARDISSONE, A. N.; DAVIS-RICHARDSON, A. G.; FAGEN, J. R.; GANO, K. A.; LEÓN-NOVELO, L. G. et al. Early childhood gut microbiomes show strong geographic differences among subjects at high risk for type 1 diabetes. **Diabetes Care.** v. 38, n. 2, p. 329 - 332, 2015.

KENNEDY, E. P.; LEHNINGER, A. L. The products of oxidation of fatty acids by isolated rat liver mitochondria. **J. Biol. Chem.** v. 185, p. 275 - 285, 1950.

KENNEDY, E. P.; LEHNINGER, A. L. Activation of fatty acid oxidation by dihydrodiphosphopyridine nucleotide. **J. Biol. Chem.** v. 190, p. 361 - 368, 1951.

KETY, S. S.; SCHMIDT, C. F. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. **J. Clin. Invest.** v. 27, p. 476 - 483, 1948.

KIM, Bhumsoo; BACKUS, Carey; OH, Sangsu; HAYES, John M.; FELDMAN, Eva L.. Increased Tau Phosphorylation and Cleavage in Mouse Models of Type 1 and Type 2 Diabetes. **Endocrinology**, [S.L.], v. 150, n. 12, p. 5294-5301, 9 out. 2009. The Endocrine Society.

KIM, I.; XU, W.; REED, J. C. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities. **Nat. Rev. Drug Discov.** v. 7, p. 1013 - 1030, 2008.

KING, R. H. M. The role of glycation in the pathogenesis of diabetic polyneuropathy. **Journal of Clinical Pathology - Molecular Pathology**, v. 54, n. 6, p. 400–408, 2001.

KODL, C. T.; SEAQUIST, E. R. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. **Endocr. Rev.** v. 29, n. 4, p. 494-511, 2008.

KOLM-LITTY, V.; SAUER, U.; NERLICH, A.; LEHMANN, R.; SCHLEICHER, E. D. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. **J. Clin. Invest.** v. 101, p. 160 - 169, 1998.

KONISHI, H.; TANAKA, M.; TAKEMURA, Y.; MATSUZAKI, H.; ONO, Y.; KIKKAWA, U.; NISHIZUKA, Y.. Activation of protein kinase C by tyrosine phosphorylation in response to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 94, n. 21, p. 11233-11237, 14 out. 1997. Proceedings of the National Academy of Sciences.

KOOP, D. R.; CASAZZA, J. P. Identification of ethanol-inducible P-450 isozyme 3a as the acetone and acetol monooxygenase of rabbit microsomes. **J. Biol. Chem.** v. 260, p. 13607 - 13612, 1985.

KOOPMAN, W. J.; H.; DISTELMAIER, F.; SMEITINK, J. A.; M.; WILLEMS, P. H. OXPHOS mutations and neurodegeneration. **The EMBO Journal**. v. 32, p. 9 - 29, 2013.

KOWLURU, R. A.; ODENBACH, S. Effect of long-term administration of alpha-lipoic acid on retinal capillary cell death and the development of retinopathy in diabetic rats. **Diabetes**. v. 53 p. 3233 - 3238, 2004.

KOVAR, J. L., VOLCHECK, W., SEVICK-MURACA, E., SIMPSON, M. A.; OLIVE, D. M. Characterization and performance of a near-infrared 2-deoxyglucose optical imaging agent for mouse cancer models. **Anal. Biochem.** v. 384, p. 254 – 262, 2009.

KUHAD, Anurag; BISHNOI, Mahendra; TIWARI, Vinod; CHOPRA, Kanwaljit. Suppression of NF- $\kappa$ B signaling pathway by tocotrienol can prevent diabetes associated cognitive deficits. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, [S.L.], v. 92, n. 2, p. 251-259, abr. 2009. Elsevier BV.

KUHAD, Anurag *et al.* Effect of sesamol on diabetes-associated cognitive decline in rats. **Experimental Brain Research**, [S.L.], v. 185, n. 3, p. 411-420, 23 out. 2007. Springer Science and Business Media LLC.

KUHLA, B.; LUTH, H.; HAFERBURG, D.; BOECK, K.; ARENDT, T.; MUNCH, G. Methylglyoxal, Glyoxal, and Their Detoxification in Alzheimer's Disease. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**. v. 1043: p. 211 - 216, 2005.

LAFFEL, L. Ketone bodies: A review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. **Diabetes Metab. Res. Rev.** v. 15, p. 412 – 426, 1999.

LANDFIELD, P.; WAYMIRE, J.; LYNCH, G. Hippocampal aging and adrenocorticoids: quantitative correlations. **Science**, [S.L.], v. 202, n. 4372, p. 1098-1102, 8 dez. 1978. American Association for the Advancement of Science (AAAS).

LAPOLLA, A.; TRALDI, P.; FEDELE, D. Importance of measuring products of non-enzymatic glycation of proteins. **Clinical biochemistry** v. 38, p. 103 - 115, 2005.

LAS, G.; SHIRIHAI, O. S.. The role of autophagy in  $\beta$ -cell lipotoxicity and type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, [S.L.], v. 12, p. 15-19, out. 2010. Wiley.

LATINI, A.; BEM, A. F.; RAISMAN-VOZARI, R.; TASCA, C.; Biochemical Mechanisms of Neurodegeneration in Parkinson's Disease: Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress and Glutamatergic Excitotoxicity. **Frontiers in Parkinson's Disease (New York, USA: Nova Science Publishers, Inc)**, 2011.

LEE, A. Y.; CHUNG, S. S. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. **FASEB J.** v. 13, p. 23 - 30, 1999.

LEE, Cheng-Che; HUANG, Chiung-Chun; HSU, Kuei-Sen. Insulin promotes dendritic spine and synapse formation by the PI3K/Akt/mTOR and Rac1 signaling pathways. **Neuropharmacology**, [S.L.], v. 61, n. 4, p. 867-879, set. 2011. Elsevier BV.

LEHNINGER, A. L.; AND SMITH, S. W. Efficiency of phosphorylation coupled to electron transport between dihydrodiphosphopyridine nucleotide and oxygen. **J. Biol. Chem.** v. 181, n. 1, p. 415 - 429, 1949.

LEHNING, Ellen J.; LOPACHIN, Richard M.; MATHEW, Joy; EICHBERG, Joseph. Changes in Na-K ATPase and protein kinase C activities in peripheral nerve of acrylamide-treated rats. **Journal Of Toxicology And Environmental Health**, [s.l.], v. 42, n. 3, p. 331-342, jul. 1994. Informa UK Limited.

LEONARD, Brian E.. Inflammation, Depression and Dementia: are they connected?. **Neurochemical Research**, [S.L.], v. 32, n. 10, p. 1749-1756, 20 ago. 2007. Springer Science and Business Media LLC.

LI, Zheng; OKAMOTO, Ken-Ichi; HAYASHI, Yasunori; SHENG, Morgan. The Importance of Dendritic Mitochondria in the Morphogenesis and Plasticity of Spines and Synapses. **Cell**, [S.L.], v. 119, n. 6, p. 873-887, dez. 2004. Elsevier BV.

- LINARES, J. F. et al. K63 polyubiquitination and activation of mTOR by the p62-TRAF6 complex in nutrient-activated cells. **Molecular Cell**, v. 51, n. 3, p. 283–296, 2013.
- LIU, Wen; YE, Ping; O'KUSKY, John R.; D'ERCOLE, A. Joseph. Type 1 insulin-like growth factor receptor signaling is essential for the development of the hippocampal formation and dentate gyrus. **Journal Of Neuroscience Research**, [S.L.], v. 87, n. 13, p. 2821-2832, out. 2009. Wiley.
- LIU, Ying; LIU, Fei; GRUNDKE-IQBAL, Inge; IQBAL, Khalid; GONG, Cheng-Xin. Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes. **The Journal Of Pathology**, [S.L.], v. 225, n. 1, p. 54-62, 19 maio 2011. Wiley.
- LIU, Y.; ZHANG, X. J.; YANG, C. H.; FAN, H. G. Oxymatrine protects rat brains against permanent focal ischemia and downregulates NF-kappaB expression. **Brain Res.** v. 1268, p. 174 - 180, 2009.
- LLORENS-MARTÍN, María; TORRES-ALEMÁN, Ignacio; TREJO, José Luis. Reviews: mechanisms mediating brain plasticity. **The Neuroscientist**, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 134-148, abr. 2009. SAGE Publications.
- LUCREDI, Naiara Cristina. **Efeito de altas concentrações de glicose e seus derivados sobre a função mitocondrial em astrócitos**. 2019. 86 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.
- LUNDGAARD, I. et al. Direct neuronal glucose uptake heralds activity-dependent increases in cerebral metabolism. **Nat. Commun.** v. 6, p. 1 - 27, 2015.
- LYLES, G. A.; CHALMERS, J. The metabolism of aminoacetone to methylglyoxal by semicarbazide-sensitive amine oxidase in human umbilical artery. **Biochem. Pharmacol.** v. 43, p. 1409 - 1414, 1992.
- MACHADO, A.; OHLSON, M.; DANDONA, P. Comer bem para combater o diabetes. Tradução de Thais Miremis San felippo da Silva Amadio. 1. ed. São Paulo: Riddel, 2006.
- MAGARINOS, A. M.; MCEWEN, B. S.. Experimental diabetes in rats causes hippocampal dendritic and synaptic reorganization and increased glucocorticoid reactivity to stress. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 97, n. 20, p. 11056-11061, 26 set. 2000. Proceedings of the National Academy of Sciences.
- MAGISTRETTI, P. J. Role of glutamate in neuron-glia metabolic coupling. **Am. J. Clin. Nutr.** v. 90, p. S875 – 880, 2009.
- MAGISTRETTI, P. J.; ALLAMAN, I. Lactate in the brain: From metabolic end-product to signalling molecule. **Nature Reviews Neuroscience**. v. 19, n. 4, p. 235–249, 2018.

MAHER, F.; DAVIES-HILL, T. M.; LYSKO, P. G.; HENNEBERRY, R. C.; SIMPSON, I. A. Expression of Two Glucose Transporters, GLUT1 and GLUT3, in Cultured Cerebellar Neurons: Evidence for Neuron-Specific Expression of GLUT3. **Molecular and Cellular Neuroscience**. v. 2, p. 351 - 360, 1991.

MALECKI, M. T. Type 2 Diabetes mellitus and its complications: from the molecular biology to the clinical practice. **Rev Diabet Stud**, 1: 5-8, 2004.

MALECKI, M. T.; KLUPA, T. Type 2 diabetes mellitus: from genes to disease. **Pharmacol. Rep**. v. 57: p. 20 - 32, 2005.

MANN, J. John; CURRIER, Dianne; QUIROZ, Jorge A.; MANJI, Hussein K.. Neurobiology of Severe Mood and Anxiety Disorders. **Basic Neurochemistry**, [S.L.], p. 1021-1036, 2012. Elsevier.

MANSCHOT, S.; BIESELS, G.; RUTTEN G.; KESSELS, R.; GISPEN, W.; KAPPELLE, L. Peripheral and central neurologic complications in type 2 diabetes mellitus: No association in individual patients. **Journal Of The Neurological Sciences**. v. 264: p. 157 - 162, 2008.

MAN, Heng-Ye; LIN, Jerry W.; JU, William H.; AHMADIAN, Gholamreza; LIU, Lidong; BECKER, Laurence E.; SHENG, Morgan; WANG, Yu Tian. Regulation of AMPA Receptor-Mediated Synaptic Transmission by Clathrin-Dependent Receptor Internalization. **Neuron**, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 649-662, mar. 2000.

MARGULIS L. Symbiosis in cell evolution. New York: W.H. **Freeman**, 1981.

MARSHALL, S.; MONZON, R.; Amino acid regulation of insulin action in isolated adipocytes. Selective ability of amino acids to enhance both insulin sensitivity and maximal insulin responsiveness of the protein synthesis system. **J Biol Chem** v. 264, p. 2037-2042, 1989.

MARTINEZ-VINCENTE, M.; SOVAK, G.; CUERVO, A. M. Protein degradation and aging. **Exp. Gerontol**. v. 40, p. 622 – 633, 2005.

MCEWEN, B. S. *et al.* Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. **Physiological Reviews**, [S.L.], v. 66, n. 4, p. 1121-1188, 1 out. 1986. American Physiological Society.

MCLELLAN A. C.; THORNALLEY P. J.; BENN J.; SÖNKSEN P. H. The glyoxalase system in clinical diabetes mellitus and correlation with diabetic complications. **Clin. Sci**. v. 87, p. 21 – 29, 1994.

MEARS, J. A.; LACKNER, L. L.; FANG, S.; INGERMAN, E.; NUNNARI, J.; HINSHAW, J. E.; Conformational changes in Dnm1 support a contractile mechanism for mitochondrial fission. **Nature structural & molecular biology** v. 18, p. 20-26, 2011.

MESSIER, C.; GAGNON, M.; Glucose regulation and cognitive functions: relation to Alzheimer's disease and diabetes. **Behav. Brain Res**. v. 75, p. 1-11, 1996.

MILES, W. R.; ROOT, H. F. Psychologic tests applied in diabetic patients. **Arch Intern Med.** v. 30, p. 767 - 777, 1922.

MINGHETTI, Luisa; AJMONE-CAT, Maria Antonietta; BERARDINIS, Maria Anna de; SIMONE, Roberta de. Microglial activation in chronic neurodegenerative diseases: roles of apoptotic neurons and chronic stimulation. **Brain Research Reviews**, [S.L.], v. 48, n. 2, p. 251-256, abr. 2005. Elsevier BV.

MOORE, F.; COLLI, M. L.; CNOP, M.; ESTEVE, M. I.; CARDOZO, A. K.; CUNHA, D. A.; BUGLIANI, M.; MARCHETTI, P.; EIZIRIK, D. L. PTPN2, a candidate gene for type 1 diabetes, modulates interferon-gamma-induced pancreatic beta-cell apoptosis. **Diabetes.** v. 58, p. 1283-1291, 2009.

MORINI, M.; ROCCATAGLIATA, L.; DELL'ÉVA, R.; PEDEMONT, E.; FURLAN, R.; MINGHELLI, S.; GIUNTI, D.; PFEFFER, U.; MARCHESE, M.; NOONAN, D.; MANCARDI, G.; ALBINI, A.; UCCELLI, A. Alpha-lipoic acid is effective in prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. **J. Neuroimmunol.** v. 148, p. 146 - 153, 2004.

MUKHERJEE, B.; ANBAZHAGAN, S.; ROY, A.; GHOSH, R.; CHATTERJEE, M. Novel implications of the potential role of selenium on antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic mice. **Biomed. Pharmacother.** v. 52, p. 89 - 95, 1998.

MÜNCH, G.; WESTCOTT, B.; MENINI, T.; GUGLIUCCI, A. Advanced glycation endproducts and their pathogenic roles in neurological disorders. **Amino Acids.** v. 42, p. 1221 - 1236, 2010.

MÜNCH, G.; WESTCOTT, B.; MENINI, T.; GUGLIUCCI, A. Advanced glycation End products and their pathogenic roles in neurological disorders. **Amino Acids** v. 42, p. 1221 – 1236, 2012.

MUSGRAVE, I.F.; MAJEWSKI, H.. Protein Kinase C and Modulation of Neurotransmission: studies with protein kinase inhibitors. **Presynaptic Receptors And Neuronal Transporters**, [S.L.], p. 279-280, 1991. Elsevier.

MYERS, Robert R.; CAMPANA, W. Marie; SHUBAYEV, Veronica I.. The role of neuroinflammation in neuropathic pain: mechanisms and therapeutic targets. **Drug Discovery Today**, [S.L.], v. 11, n. 1-2, p. 8-20, jan. 2006. Elsevier BV.

NAGAYACH, Aarti; PATRO, Nisha; PATRO, Ishan. Astrocytic and microglial response in experimentally induced diabetic rat brain. **Metabolic Brain Disease**, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 747-761, 16 maio 2014. Springer Science and Business Media LLC.

NEHLIG, A.; WITTENDORP-RECHENMANN, E.; ANDLAM, C. D. Selective Uptake of [14C] 2-deoxyglucose by neurons and astrocytes: high-resolution Microautoradiographic imaging by cellular 14C-trajectory combined with immunohistochemistry. **J. Cereb. Blood Flow Metab.** v. 24, p. 1004 – 1014, 2004.

NELSON, D.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger.** 5. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

NEWMAN, L. A.; KOROL, D. L.; GOLD, P. E. Lactate produced by glycogenolysis in astrocytes regulates memory processing. *PLoS ONE*. v. 6, n. 12, p. 1-11, 2011.

NEWTON, Alexandra C.. Regulation of the ABC kinases by phosphorylation: protein kinase c as a paradigm. : protein kinase C as a paradigm. **Biochemical Journal**, [s.l.], v. 370, n. 2, p. 361-371, 1 mar. 2003. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/bj20021626>.

NISHIKAWA, T.; EDELSTEIN, D.; DU, X. L.; YAMAGISHI, S.; MATSUMURA, T.; KANEDA, Y.; YOREK, M. A.; BEEBE, D.; OATES, P. J.; HAMMES, H. P.; et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. **Nature**. v. 404, p. 787 - 790, 2000.

NJOROGE, F. G.; MONNIER, V. M. The chemistry of the Maillard reaction under physiological conditions: a review. **Progress in clinical and biological research**. v. 304, p. 85 - 107, 1989.

NORTHAM, E. A.; ANDERSON, P. J.; WERTHER, G. A.; WARNE, G. L.; ADLER, R. G.; ANDREWES, D. Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. **Diabetes Care**. v. 21, p. 379 – 384, 1998.

OBROSOVA, I. G. How does glucose generate oxidative stress in peripheral nerve? **Int. Rev. Neurobiol.** v. 50, p. 3 – 35, 2002.

PACHER, Pál; BECKMAN, Joseph S.; LIAUDET, Lucas. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. **Physiological Reviews**, [S.L.], v. 87, n. 1, p. 315-424, jan. 2007. American Physiological Society.

PEARSON-LEARY, Jiah; MCNAY, Ewan C.. Intrahippocampal Administration of Amyloid- $\beta$ 1-42 Oligomers Acutely Impairs Spatial Working Memory, Insulin Signaling, and Hippocampal Metabolism. **Journal Of Alzheimer'S Disease**, [S.L.], v. 30, n. 2, p. 413-422, 21 maio 2012. IOS Press.

PELLERIN, L.; MAGISTRETTI, P. J. Sweet sixteen for ANLS. **J. Cereb. Blood Flow Metab.** v. 32, p. 1152 – 1166, 2012.

PENG, L.; ZHANG, X.; HERTZ, L. High extracellular potassium concentrations stimulate oxidative metabolism in a glutamatergic neuronal culture and glycolysis in cultured astrocytes but have no stimulatory effect in a GABAergic neuronal culture. **Brain Res.** v. 663, p. 168 – 172, 1994.

PENG, Y. et al. Mitochondrial dysfunction precedes depression of AMPK/AKT signaling in insulin resistance induced by high glucose in primary cortical neurons. **Journal of Neurochemistry**. v. 137, n. 5, p. 701–713, 2016.

PHILLIPS, S. A.; THORNALLEY, P.J. The formation of methylglyoxal from triose phosphates. Investigation using a specific assay for methylglyoxal. **European journal of biochemistry / FEBS**. v. 212, p. 101 - 105, 1993.

PIPERI, C. et al. AGE/RAGE signalling regulation by miRNAs: Associations with diabetic complications and therapeutic potential. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 60, p. 197–201, 2015.

POYTON, R. O.; MCEWEN, J. E. Crosstalk between nuclear and mitochondrial genomes. **Annu. Rev. Biochem.** v. 65, p. 563 - 607, 1996.

PRATCHAYASAKUL, Wasana; KERDPHOO, Sasiwan; PETSOPHONSAKUL, Petnoi; PONGCHAIDECHA, Anchalee; CHATTIPAKORN, Nipon; CHATTIPAKORN, Siriporn C.. Effects of high-fat diet on insulin receptor function in rat hippocampus and the level of neuronal corticosterone. **Life Sciences**, [S.L.], v. 88, n. 13-14, p. 619-627, mar. 2011. Elsevier BV.

QI, X.; QVIT, N.; SU, Y.-C.; MOCHLY-ROSEN, D.. A novel Drp1 inhibitor diminishes aberrant mitochondrial fission and neurotoxicity. **Journal Of Cell Science**, [S.L.], v. 126, n. 3, p. 789-802, 13 dez. 2012. The Company of Biologists.

QU, H.; HABERG, A.; HARALDSETH, O.; UNSGARD, G.; SONNEWALD, U. (13)C MR spectroscopy study of lactate as substrate for rat brain. **Dev. Neurosci.** v. 22, p. 429 – 436, 2000.

QU, Zhongsen; JIAO, Zongxian; SUN, Xiaojiang; ZHAO, Yuwu; REN, Jinpeng; XU, Guogang. Effects of streptozotocin-induced diabetes on tau phosphorylation in the rat brain. **Brain Research**, [S.L.], v. 1383, p. 300-306, abr. 2011. Elsevier BV.

RABBANI, N.; THORNALLEY, P. J. Methylglyoxal, glyoxalase1 and the dicarbonyl proteome. **Amino Acids** v. 42, p. 1133 – 1142, 2010.

RABBANI, N.; XUE, M.; THORNALLEY, P. J. Methylglyoxal-induced dicarbonyl stress in aging and disease: first steps towards glyoxalase 1-based treatments. **Clinical Science**. v. 130: p. 1677 - 1696, 2016.

RAINBOLT, T. K.; SAUNDERS, J. M.; WISEMAN, R. L. YME1L degradation reduces mitochondrial proteolytic capacity during oxidative stress. **EMBO Rep.** v. 16, p. 97 – 106, 2015.

RAJAMANI, U.; Essop, M. F. Hyperglycemia-mediated activation of the hexosamine biosynthetic pathway results in myocardial apoptosis. **Am. J. Physiol. Cell Physiol.** v. 299, p.139 – 147, 2010.

RAJAMANI, U.; JOSEPH, D.; ROUX, S.; ESSOP, M. F. The hexosamine biosynthetic pathway can mediate myocardial apoptosis in a rat model of diet-induced insulin resistance. **Acta Physiol. (Oxf)**. v. 202, p. 151 - 157, 2011.

RAO P. V. Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors. **J. Endocrinol. Metab.** v. 19, p. S47-50, 2015.

RAVELOJAONA, V.; PETERSZEGI, G.; MOLINARI, J.; GESZTESI, J. L.; AND ROBERT, L.; Demonstration of the cytotoxic effect of Advanced Glycation Endproducts

(AGE-s). **J Soc Biol** v. 201, p. 185-188, 2007.

REAGAN, Lawrence P.; GRILLO, Claudia A.; PIROLI, Gerado G.. The As and Ds of stress: metabolic, morphological and behavioral consequences. **European Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 585, n. 1, p. 64-75, maio 2008. Elsevier BV.

REDDY, V. P.; ZHU, X.; PERRY, G.; SMITH, M. A. Oxidative Stress in Diabetes and Alzheimer's Disease. **Journal Of Alzheimer's Disease**. v. 16 p. 763-774, 2009.

REGER, Mark A.; WATSON, G. Stennis; GREEN, Pattie S.; BAKER, Laura D.; CHOLERTON, Brenna; FISHEL, Mark A.; PLYMATE, Stephen R.; CHERRIER, Monique M.; SCHELLENBERG, Gerard D.; II, William H. Frey. Intranasal Insulin Administration Dose-Dependently Modulates Verbal Memory and Plasma Amyloid- $\beta$  in Memory-Impaired Older Adults. **Journal Of Alzheimer'S Disease**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 323-331, 14 abr. 2008. IOS Press.

REICHARD, G. A.; JR.; SKUTCHES, C. L.; HOELDTKE, R. D.; OWEN, O. E.; Acetone metabolism in humans during diabetic ketoacidosis. **Diabetes**. v. 35, p. 668-674, 1986.

REUL, J. M. H. M.; KLOET, E. R. de. Two Receptor Systems for Corticosterone in Rat Brain: microdistribution and differential occupation. **Endocrinology**, [S.L.], v. 117, n. 6, p. 2505-2511, dez. 1985. The Endocrine Society.

RICHARD, J. P.; Mechanism for the formation of methylglyoxal from triose phosphates. **Biochem.Soc.Trans.** v. 21, p. 549–553, 1993.

ROSEN, P.; NAWROTH, P. P.; KING, G.; MOLLER, W.; TRITSCHLER, H. J.; PACKER, L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society, **Diabetes Metab. Res. Rev** v. 17: p. 189-212, 2001.

RYAN, C. M.; Neurobehavioral complications of type I diabetes. Examination of possible risk factors. **Diabetes Care**. v. 11: p. 86-93, 1988.

RYAN, C. M.; GECKLE, M. O.; ORCHARD, T. J. Cognitive efficiency declines over time in adults with type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications. **Diabetologia**. v. 46, p. 940 – 948, 2003.

SANTEL, A.; FULLER, M. T.; Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin. **J Cell Sci** v. 114, p. 867-874, 2001.

SANTOS, R. X. et al. Insulin therapy modulates mitochondrial dynamics and biogenesis, autophagy and tau protein phosphorylation in the brain of type 1 diabetic rats. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, v. 1842, n. 7, p. 1154–1166, 2014.

SAPOLSKY, Robert M.. Glucocorticoids and hippocampal damage. **Trends In Neurosciences**, [S.L.], v. 10, n. 9, p. 346-349, jan. 1987. Elsevier BV.

SARASTE, M.; Structural features of cytochrome oxidase. **Q Rev Biophys** v. 23, p. 331-366, 1990.

SARTORI, A.; BECHARA, E. J. H. METILGLIOXAL: UMA TOXINA ENDÓGENA? **Quim. Nova**. v. 33, n. 10, p. 2193-2201, 2010.

SAYESKI, P. P.; KUDLOW, J. E.; Glucose metabolism to glucosamine is necessary for glucose stimulation of transforming growth factor-alpha gene transcription. **J Biol Chem** v. 271, p. 15237-15243, 1996.

SEO, A. Y. et al. New insights into the role of mitochondria in aging : mitochondrial dynamics and more. **Journal of Cell Science**. v. 123, p. 2533 -2542, 2010.

SERRES, S.; BEZANCON, E.; FRANCONI, J. M.; MERLE, M. *Ex vivo* NMR study of lactate metabolism in rat brain under various depressed states. **J. Neurosci. Res.** v. 79, p. 19 – 25, 2005.

SESAKI, H.; SOUTHARD, S. M.; YAFFE, M. P.; JENSEN, R. E. Mgm1p, a dynamin-related GTPase, is essential for fusion of the mitochondrial outer membrane. **Mol. Biol. Cell**. v. 14, p. 2342 - 2356, 2003.

SCHALKWIJK, C. G.; STEHOUWER, C. D. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. **Clin. Sci. (Lond)**. v. 109, p. 143 -159, 2005.

SCHOLZ, Joachim; WOOLF, Clifford J. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. **Nature Neuroscience**, [S.L.], v. 10, n. 11, p. 1361-1368, 26 out. 2007. Springer Science and Business Media LLC.

SCHURR, A.; PAYNE, R. S.; MILLER, J. J.; RIGOR, B. M. Brain lactate is an obligatory aerobic energy substrate for function alrecovery after hypoxia: further *in vitro* validation. **J. Neurochem**. v. 69, p. 423 – 426, 1997.

SCIVITTARO, V.; GANZ, M. B.; WEISS, M. F. AGEs induce oxidative stress and activate protein kinase C-beta (II) in neonatal mesangial cells. **American journal of physiology Renal physiology**. v. 278, F. p. 676 - 683, 2000.

SHI, Xiaohong; CHEN, Yinghui; NADEEM, Lubna; XU, Guoxiong. Beneficial effect of TNF- $\alpha$  inhibition on diabetic peripheral neuropathy. **Journal Of Neuroinflammation**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 10-69, 4 jun. 2013. Springer Science and Business Media LLC.

SHIBA, T.; INOBUCHI, T.; SPORTSMAN, J. R.; HEATH, W. F.; BURSELL, S.; KING, G. L. Correlation of diacylglycerol level and protein kinase C activity in rat retina to retinal circulation. **Am. J. Physiol**. v. 265, p. 783 - 793, 1993.

SHINOHARA, M.; THORNALLEY, P. J.; GIARDINO, I.; BEISSWENGER, P.; THORPE, S. R.; ONORATO, J.; BROWNLEE, M. Overexpression of glyoxalase-I in bovine endothelial cells inhibits intracellular advanced glycation endproduct formation and prevents hyperglycemia-induced increases in macromolecular endocytosis. **J. Clin. Invest**. v. 101, p. 1142 - 1147, 1998.

SIMA, A. A. F. et al. Inflammation in diabetic encephalopathy is prevented by C-peptide. **Review of Diabetic Studies**, v. 6, n. 1, p. 37–42, 2009.

SINGH, Randhir; KISHORE, Lalit; KAUR, Navpreet. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. **Pharmacological Research**, [S.L.], v. 80, p. 21-35, fev. 2014. Elsevier BV.

SMIRNOVA, E.; GRIPARIC, L.; SHURLAND, D. L.; VAN DER BLIEK, A. M. Dynamin related protein Drp1 is required for mitochondrial division in mammalian cells. **Mol. Biol. Cell**. v. 12, p. 2245 - 2256, 2001.

Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017 - 2018. São Paulo: Editora Clannad, 2017.

SONG, Y. et al. Involvement of impaired autophagy and mitophagy in Neuro-2a cell damage under hypoxic and/or high-glucose conditions. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–14, 2018.

SONG, Z.; GHOCHANI, M.; MCCAFFERY, J. M.; FREY, T. G.; CHAN, D. C. Mitofusins and OPA1 mediate sequential steps in mitochondrial membrane fusion. **Molecular biology of the cell**. v. 20, p. 3525-3532, 2009.

SOSKIC, S. S. Regulation of Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) and its Potential Role in Insulin Resistance, Diabetes and Heart Failure. **The Open Cardiovascular Medicine Journal**, v. 5, n. 1, p. 153–163, 2011.

SOUSA, N.; ALMEIDA, O. F. X.; HOLSBOER, F.; PAULA-BARBOSA, M. M.; MADEIRA, M. D.. Maintenance of Hippocampal Cell Numbers in Young and Aged Rats Submitted to Chronic Unpredictable Stress. Comparison with the Effects of Corticosterone Treatment. **Stress**, [S.L.], v. 2, n. 4, p. 237-249, jan. 1998. Informa UK Limited.

STEINBERG, Susan F.. Structural Basis of Protein Kinase C Isoform Function. **Physiological Reviews**, [s.l.], v. 88, n. 4, p. 1341-1378, out. 2008. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00034.2007>.

STEEN, Eric; TERRY, Benjamin M.; RIVERA, Enrique J.; CANNON, Jennifer L.; NEELY, Thomas R.; TAVARES, Rose; XU, X. Julia; WANDS, Jack R.; LAMONTE, Suzanne M. de. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes? **Journal Of Alzheimer'S Disease**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 63-80, 3 mar. 2005. IOS Press.

STRACHAN, M. W.; REYNOLDS, R. M.; MARIONI, R. E.; PRICE, J. F. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. **Nat. Rev. Endocrinol.** v. 7, p. 108 - 114, 2011.

STRANAHAN, Alexis M; ARUMUGAM, Thiruma V; CUTLER, Roy G; LEE, Kim; EGAN, Josephine M; MATTSON, Mark P. Diabetes impairs hippocampal function through

glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons. **Nature Neuroscience**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 309-317, 17 fev. 2008. Springer Science and Business Media LLC.

SUZUKI, A. et al. Astrocyte–neuron lactate transport is required for long-term memory formation. **Cell**. v. 144, p. 810 – 823, 2011.

SZABÓ, Csaba. Multiple pathways of peroxyne nitrite cytotoxicity. **Toxicology Letters**, [S.L.], v. 140-141, p. 105-112, abr. 2003. Elsevier BV.

SZWERGOLD, B. S.; KAPPLER, F.; BROWN, T. R. Identification of fructose 3-phosphate in the lens of diabetic rats. **Science**. v. 247, p. 451 - 454, 1990.

TAKEUCHI, M.; BUCALA, R.; SUZUKI, T.; OHKUBO, T.; YAMAZAKI, M.; KOIKE, T.; KAMEDA, Y.; MAKITA, Z. Neurotoxicity of advanced glycation endproducts for cultured cortical neurons. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.** v. 59, p. 1094 – 1105, 2000.

TANIDA, I.; UENO, T.; KOMINAMI, E. LC3 conjugation system in mammalian autophagy. **Int. J. Biochem. Cell Biol.** v. 36, p. 2503 – 2518, 2004.

TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young. **Ann. N Y Acad. Sci.** v. 1150: p. 1 - 13, 2008.

THORNALLEY, P. J. Modification of the glyoxalase system in human red blood cells by glucose in vitro. **Biochem. J.** v. 254, p. 751 - 755, 1988.

THORNALLEY, P. J. The glyoxalase system: new developments towards functional characterization of a metabolic pathway fundamental to biological life. **Biochem J.** v. 269, p. 1-11, 1990.

THORNALLEY, P. J. The glyoxalase system in health and disease. **Molecular aspects of medicine**. v. 14, p. 287 - 371, 1993.

THORNALLEY, P. J. Protein and nucleotide damage by glyoxal and methylglyoxal in physiological systems--role in ageing and disease. **Drug Metabol. Drug Interact.** v. 23, p. 125 - 150, 2008.

THORNALLEY, P. J. Pharmacology of methylglyoxal: formation, modification of proteins and nucleic acids, and enzymatic detoxification - a role in pathogenesis and antiproliferative chemotherapy. **Gen. Pharmacol.** v. 27, p. 565-573, 1996.

THORNALLEY, P. J.; LANGBORG, A.; AND MINHAS, H. S. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose. **Biochem J** **344 Pt.** p. 1, v. 109 - 116, 1999.

THORNALLEY, P. J.; .Dicarbonyl intermediates in the maillard reaction. **Ann. N. Y. Acad. Sci.** v. 1043, p. 111 – 117, 2005.

THORNALLEY, P. J. Endogenous alpha-oxoaldehydes and formation of protein and nucleotide advanced glycation end products in tissue damage. **Novartis Found.Symp.** v. 285, p. 229 – 243, 2007.

TOMLINSON, D.R.; GARDINER, N. J. Glucose neurotoxicity. **Nature reviews Neuroscience**. v. 9, p. 36 - 45, 2008.

TRAMUTOLA, Antonella; TRIPLETT, Judy C.; DOMENICO, Fabio di; NIEDOWICZ, Dana M.; MURPHY, Michael P.; COCCIA, Raffaella; PERLUIGI, Marzia; BUTTERFIELD, D. Allan. Alteration of mTOR signaling occurs early in the progression of Alzheimer disease (AD): analysis of brain from subjects with pre-clinical ad, amnesic mild cognitive impairment and late-stage ad. **Journal Of Neurochemistry**, [S.L.], v. 133, n. 5, p. 739-749, 26 fev. 2015. Wiley.

TWIG, G.; ELORZA, A.; MOLINA, A. J.; MOHAMED, H.; WIKSTROM, J. D.; WALZER, G.; STILES, L.; HAIGH, S. E.; KATZ, S.; LAS, G.; et al. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy. **Embo J**. v. 27, p. 433 - 446, 2008a.

TWIG, G.; HYDE, B.; SHIRIHAI, O. S. Mitochondrial fusion, fission and autophagy as a quality control axis: the bioenergetic view. **Biochim. Biophys. Acta**. v. 1777, p. 1092-1097, 2008b.

UNO, H; TARARA, R; ELSE, Jg; SULEMAN, Ma; SAPOLSKY, Rm. Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. **The Journal Of Neuroscience**, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 1705-1711, 1 maio 1989. Society for Neuroscience.

UNOKY, H.; YAMAGISHI, S.; Advanced Glycation End Products and Insulin Resistance. **Current pharmaceutical design**. v. 14, n. 10, p. 987-9, 2008.

VALENTE, Tony; GELLA, Alejandro; FERNÁNDEZ-BUSQUETS, Xavier; UNZETA, Mercedes; DURANY, Nuria. Immunohistochemical analysis of human brain suggests pathological synergism of Alzheimer's disease and diabetes mellitus. **Neurobiology Of Disease**, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 67-76, jan. 2010. Elsevier BV.

VANDER JAGT, D.; L.; HUNSAKER, L.; A. Methylglyoxal metabolism and diabetic complications: roles of aldose reductase, glyoxalase-I, betaine aldehyde dehydrogenase and 2-oxoaldehyde dehydrogenase. **Chemico-biological interactions**. v. 143 - 144, p. 341 - 351, 2003.

VLISSARA, H.; CAI, W.; CRANDALL, J.; GOLDBERG, T.; OBERSTEIN, R.; DARDAINE, V.; PEPPA, M.; RAYFIELD, E. J.. Nonlinear partial differential equations and applications: inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 99, n. 24, p. 15596-15601, 12 nov. 2002. Proceedings of the National Academy of Sciences.

VOET, D.; VOET, J. D.; Biochemistry. 2.ed. New York: John Wiley & sons, Inc, New York, 1995.

WADA, Ryuichi; YAGIHASHI, Soroku. Role of Advanced Glycation End Products and Their Receptors in Development of Diabetic Neuropathy. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 1043, n. 1, p. 598-604, jun. 2005. Wiley.

WASILEWSKI, M.; SCORRANO, L. The changing shape of mitochondrial apoptosis. **Trends Endocrinol. Metab.** v. 20, p. 287 - 294, 2009.

WATANABE, Yoshifumi; GOULD, Elizabeth; MCEWEN, Bruce S.. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. **Brain Research**, [S.L.], v. 588, n. 2, p. 341-345, ago. 1992. Elsevier BV.

WAUTIER, J. L.; GUILLAUSSEAU, P. J.; Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. **Diabetes Metab.** v. 27, p. 535 - 452, 2001.

WEINGER, K.; JACOBSON, A. M.; MUSEN, G.; LYOO, I. K.; RYAN, C. M.; JIMERSON, D. C.; RENSHAW, P. F. The effects of type 1 diabetes on cerebral white matter. **Diabetologia.** v. 51, p. 417 – 425, 2008.

WELLS, L.; VOSSELLER, K.; HART, G. W. Glycosylation of nucleocytoplasmic proteins: signal transduction and O-GlcNAc. **Science.** v. 291, p. 2376 - 2378, 2001.

WELLS-KNECHT, M. C.; THORPE, S. R.; BAYNES, J. W. Pathways of formation of glycoxidation products during glycation of collagen. **Biochemistry.** v. 34: p. 15134 - 15141, 1995.

WESSELS, A. M.; ROMBOOTS, S. A.; REMIJNSE, P. L.; BOOM, Y.; SCHELTENS, P.; BARKHOF, F.; HEINE, R. J.; SNOEK, F. J. Cognitive performance in type 1 diabetes patients is associated with cerebral white matter volume. **Diabetologia.** v. 20, p. 1763 – 1769, 2007.

WILLIAMSON, J. R.; CHANG, K.; FRANGOS, M.; HASAN, K. S.; IDO, Y.; KAWAMURA, T.; NYENGAARD, J. R.; VAN DEN ENDEN, M.; KILO, C.; TILTON, R. G. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. **Diabetes.** v. 42, p. 801 - 813, 1993.

WINER, N.; SOWERS, J. R. Epidemiology of diabetes. **J. Clin. Pharmacol.** v. 44, p. 397 - 405, 2004.

WIROSTKO, B.; WONG, T. Y.; SIMO, R. Vascular endothelial growth factor and diabetic complications. **Prog. Retin. Eye Res.** v. 27, p. 608 - 621, 2008.

WOLTJER, R. L.; MAEZAWA, I.; OU, J. J.; MONTINE, K. S.; MONTINE, T. J. Advanced glycation endproduct precursor alters intracellular amyloid-beta/A beta PP carboxy-terminal fragment aggregation and cytotoxicity. **J. Alzheimer's Dis.** v. 5, p. 467 – 476, 2003.

**World Health Organization** (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization.

YAMAGISHI, S.; NAKAMURA, K.; IMAIZUMI, T.; Advanced glycation end products (AGEs) and diabetic vascular complications. **Curr Diabetes Rev.** v. 1, n. 1, p. 93-106, 2005.

YAN, S. D.; CHEN, X.; SCHMIDT, A. M.; BRETT, J.; GODMAN, G.; SCOTT, C. W.; CAPUTO, C.; FRAPPIER, T.; YEN, S. H.; STERN, D. The presence of glycosylated tau in Alzheimer's disease: a mechanism for induction of oxidant stress. **PNAS (USA)**. v. 91, p. 7787 – 7791, 1994.

YAN, S. F.; RAMASAMY, R.; SCHMIDT, A. M.; Receptor for AGE (RAGE) and its ligands - cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response. **Journal of Molecular Medicine**. v. 87, n. 3, p. 235–247, 2009.

YAN, S.D.; et. al. Estresse oxidante celular aprimorado pela interação de produtos finais de glicação avançada com seus receptores/proteínas de ligação. **The Journal of Biological Chemistry** , v. 269 n. 13, p. 9889-9897, 1994.

YANG, L. et al. The role of insulin/IGF-1/PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  signaling in parkinson's disease dementia. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, n. FEB, p. 1–8, 2018.

YERRA, Veera Ganesh; NEGI, Geeta; SHARMA, Shyam s; KUMAR, Ashutosh. Potential therapeutic effects of the simultaneous targeting of the Nrf2 and NF- $\kappa$ B pathways in diabetic neuropathy. **Redox Biology**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 394-397, 2013. Elsevier BV.

YI, Sun Shin; HWANG, In Koo; CHUN, Myung Sun; KIM, Yo na; KIM, Il Yong; LEE, In Se; SEONG, Je Kyung; YOON, Yeo Sung. Glucocorticoid Receptor Changes Associate with Age in the Paraventricular Nucleus of Type II Diabetic Rat Model. **Neurochemical Research**, [S.L.], v. 34, n. 5, p. 851-858, 29 ago. 2008. Springer Science and Business Media LLC.

YOON, Y.; MCNIVEN, M. A.; Mitochondrial division: New partners in membrane pinching. **Curr. Biol.** v. 11, R. p. 67 - 70, 2001.

YOULE, R. J.; VAN DER BLIEK, A. M. Mitochondrial fission, fusion, and stress. **Science**. v. 337, p. 1062 – 1065, 2012.

YU, P. H.; WRIGHT, S.; FAN, E. H.; LUN, Z. R.; GUBISNE-HARBERLE, D. Physiological and pathological implications of semicarbazide-sensitive amine oxidase. **Biochim. Biophys. Acta**. v. 1647, p. 193 - 199, 2003.

ZHANG, P.; LIU, N.; WANG, Y. Insulin may cause deterioration of proliferative diabetic retinopathy. **Medical hypotheses**. v. 72, p. 306 - 308, 2009.

ZHAO, Wei-Qin; ALKON, Daniel L. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. **Molecular And Cellular Endocrinology**, [S.L.], v. 177, n. 1-2, p. 125-134, maio 2001. Elsevier BV.

ZILLIOX, L. A.; CHADRASEKARAN, K.; KWAN, J. Y.; RUSSEL, J. W. Diabetes and cognitive impairment. **Curr. Diab. Rep.** v. 16, p. 87, 2016.

ZIMMER, P.; ALBERTI, K. G.; SHAW, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. **Nature.** v. 414, p. 782 - 787, 2002.

ZORZANO, A.; LIESA, M.; SEBASTIAN, D.; SEGALES, J.; PALACIN, M. Mitochondrial fusion proteins: dual regulators of morphology and metabolism. **Seminars in cell & developmental biology.** v. 21, p. 566-574, 2010.

ZÜCHNER, S.; MERSIYANOVA, I. V.; MUGLIA, M.; BISSAR-TADMOURI, N.; ROCHELLE, J.; DADALI, E. L.; ZAPPIA, M.; NELIS, E.; PATITUCCI, A.; SENDEREK, J.; et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. **Nat. Genet.** v. 36, p. 449 - 451, 2004.