

CAPÍTULO 7

A CONEXÃO CURIOSA ENTRE DIABETES MELLITUS E A DOENÇA DE PARKINSON

Data de aceite: 01/04/2024

Laís Macêdo Maciel

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/9758751334985855>

Ana Vitoria Ferreira dos Santos

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/8476521905791954>

Caio Victor Barros Gonçalves da Silva

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/1553438190002186>

Gabriel Lúcio Guimarães dos Santos

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/2655758247763285>

Ednayran da Silva Galdino

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/6215362754609055>

João Gabriel Falcão de Moraes

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/1421354465781223>

Manuelle Alves Miranda

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/6367174530326955>

Manuella Amlid Pimenta de Castro Cavalcanti Silva

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/7439063745504155>

Juliana Oliveira Lopes Barbosa

Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/2169958313198609>

Anna Carolina Lopes de Lira

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/4634584549312866>

RESUMO: A relação entre Diabetes Mellitus (DM) e Doença de Parkinson (DP) é bastante complexa. A DM é um distúrbio metabólico prevalente que afeta o metabolismo energético, associando-se a condições como hipertensão e obesidade. A DP é uma neurodegeneração, na qual não existe cura, e causa impactos sociais e econômicos. A DM se apresenta como fator de risco e

modificador de sintomas na DP. A fisiopatologia da DP envolve disfunção dos circuitos neurais dopaminérgicos, o que leva aos sintomas motores. A atual intervenção medicamentosa para DP tem como o tratamento mais eficaz a Levodopa, mas os antidiabéticos têm sido explorados pela interação entre as doenças. O estudo analisou a correlação entre DM e DP, focando na resistência à insulina, em artigos publicados entre 2013 e 2024, em inglês, que exploram essa relação. Estudos epidemiológicos apontam que o DM aumenta o risco de desenvolver DP e acelera sua progressão, comprometendo tanto a função motora quanto cognitiva. As conexões patofisiológicas exploradas incluem agregação de proteína amiloide, resistência à insulina, disfunção mitocondrial, inflamação crônica e disbiose da microbiota intestinal. Além disso, medicamentos antidiabéticos, se apresentaram potenciais para serem reaproveitados no tratamento da DP.

PALAVRA-CHAVE: Corpos de Lewy, Beta-amiloide, GLP-1, Antidiabéticos, Neurodegeneração.

THE CURIOUS LINK BETWEEN DIABETES MELLITUS AND PARKINSON'S DISEASE

ABSTRACT: The relationship between Diabetes Mellitus (DM) and Parkinson's Disease (PD) is quite complex. DM is a prevalent metabolic disorder that affects energy metabolism, associating with conditions such as hypertension and obesity. PD is a neurodegeneration, for which there is no cure, and it causes social and economic impacts. DM presents itself as a risk factor and symptom modifier in PD. The pathophysiology of PD involves dysfunction of dopaminergic neural circuits, leading to motor symptoms. The current drug intervention for PD has Levodopa as the most effective treatment, but antidiabetics have been explored due to the interaction between the diseases. The study analyzed the correlation between DM and PD, focusing on insulin resistance, in articles published between 2013 and 2024, in English, that explore this relationship. Epidemiological studies point out that DM increases the risk of developing PD and accelerates its progression, compromising both motor and cognitive function. The pathophysiological connections explored include amyloid protein aggregation, insulin resistance, mitochondrial dysfunction, chronic inflammation, and intestinal microbiota dysbiosis. In addition, antidiabetic drugs have shown potential to be repurposed in the treatment of PD.

KEYWORDS: Lewy bodies, Beta-amyloid, GLP-1, Antidiabetics, Neurodegeneration.

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) e a Doença de Parkinson (DP) possuem uma complexa relação. A DM é um distúrbio metabólico de alta prevalência na sociedade moderna que afeta o metabolismo energético dependente da insulina, com implicações significativas para a saúde pública (LYRA, R.; OLIVEIRA, M., 2006). Ainda, a DM está associada a várias outras condições, como hipertensão arterial, síndrome metabólica, dislipidemia e obesidade (COSTA, F., 2017). A DP é uma das principais condições neurodegenerativas, afetando especialmente a população idosa. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais. A pesquisa nessa área é fundamental, uma vez que não há cura definitiva para

a doença e há impactos sociais e econômicos significativos (PANG et al., 2019). Nos últimos anos o papel da DM na neurodegeneração tem aumentado, não somente como fator de risco para DP, mas também como um fator modificador dos sintomas motores e não motores.

Um dos aspectos centrais da fisiopatologia da DP é a disfunção dos circuitos neurais responsáveis pelo controle motor, envolvendo interações entre vias de receptores dopaminérgicos. A diminuição da dopamina devido à degeneração da substância negra pars compacta leva a uma interferência no equilíbrio entre vias excitatórias e inibitórias no controle motor, resultando nos sintomas característicos da doença. A neurodegeneração da DP está diretamente ligada à agregação da alfa-sinucleína (α -Syn), uma proteína presente no sistema nervoso central e no intestino. Os oligômeros de α -Syn são os principais causadores de neurotoxicidade (MELO et al., 2017; CHUPROSKI, 2018; BRITO et al., 2019). Alterações na microbiota intestinal, comuns tanto na DM quanto na DP têm sido associadas ao mau dobramento da α -Syn e à progressão da doença, levando a investigações sobre estratégias terapêuticas, como o uso de prebióticos, para modular a microbiota e melhorar os sintomas motores e não motores (SILVA et al., 2021; OLIVEIRA et al., 2022).

A atual intervenção medicamentosa para DP é a utilização de fármacos precursores da dopamina, Levodopa, associado à Carbidopa (inibidor da aminoácido aromático descarboxilase – AADC –) é o tratamento mais eficaz para os sintomas motores da DP, embora possa ter efeitos colaterais (CARDOSO, 1995). Pesquisas recentes demonstram a utilização de antidiabéticos para redução dos sintomas da DP (ZHANG et al., 2018). Tendo em vista que, há relação entre a resistência à insulina (RI) e o desenvolvimento e progressão da DP. A insulina, ao se ligar ao seu receptor, resulta na cascata PI3K (Fosfatidilinositol-3-quinase)-Akt que funciona no comportamento alimentar, aprendizado, memória e neuromodulação. A RI pode levar à inflamação no cérebro, como a ativação do TNF- α (citocina inflamatória) tem um efeito adverso na plasticidade das sinapses, conexões sinápticas e função sináptica, contribuindo para a degeneração dos neurônios dopaminérgicos (SILVA et al., 2022). Esses mecanismos sugerem que a RI pode desempenhar um papel importante na patogênese da DP. Mais pesquisas são necessárias para entender completamente essas conexões.

Tendo em vista o impacto da correlação entre a DM e a DP, suas repercussões neurológicas e a relevância do tema para a atualidade, o objetivo deste estudo foi a coleta e análise de artigos presentes em bancos de dados entre 2013 e 2023, a fim de elucidar a relação da DM como fator de risco para DP por meio das conexões fisiopatológicas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa, realizada a partir de um levantamento bibliográfico nas bases de dados do Google Acadêmico, PubMed, Scientific Electronic Library Online e SciELO. Os critérios de inclusão, artigos publicados em inglês, entre os anos de 2013 – 2024, os quais apontam uma relação entre a fisiopatologia da DM como uma possível indutora da DP a partir de uma relação entre a resistência à insulina e a neurodegeneração.

DOENÇA DE PARKINSON E DIABETES MELLITUS

Evidências epidemiológicas são relevantes para compreensão da correlação entre as duas patologias (Tabela 1). Cereda e colaboradores (2011) realizaram uma metanálise, observando a relação entre DM pré-existente e DP, identificaram que, a DM constituía fator de risco para DP (razão de risco [RR] = 1,37, intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,21–1,55; $P < 0,0001$). Um segundo estudo realizado por Yue e colaboradores (2016) onde, sete estudos de coorte foram incluídos, envolvendo mais de 1,7 milhão de pessoas. Foi constatado que o risco de DP em indivíduos com DM aumentou cerca de 38% (RR = 1,38; IC 95%: 1,18–1,62; $P < 0,001$). Esse risco foi mais elevado quando a duração da DM era menor que 10 anos e em pacientes do sexo feminino (RR feminino = 1,50; IC 95%: 1,07–2,11; em comparação com RR masculino = 1,40; IC 95%: 1,17–1,67).

Liu e Tang (2021) em estudo de metanálise, que englobou 16 estudos observacionais envolvendo diferentes regiões geográficas, examinaram a associação entre DM e PD. Foi observado que o DM está relacionado a um risco aumentado de PD (OR/RR = 1,15, IC 95% 1,03-1,28, $I^2 = 92,4\%$, $p < 0,001$). A análise de subgrupos mostrou que o DM estava associado a um maior risco de PD em estudos de coorte (RR = 1,29, IC 95% 1,15-1,45, $I^2 = 93,9\%$, $p < 0,001$), enquanto não foi indicada associação significativa entre DM e PD em estudos caso-controle (OR = 0,74, IC 95% 0,51-1,09, $I^2 = 82,3\%$, $p < 0,001$).

Estudos de associação genômica em larga escala (Witoelar et al., 2017) indicaram uma ligação tênue entre DM tipo 1 e DP. Isso sugere que o aumento do risco na DM tipo 1 pode ser atribuído a uma duração prolongada da doença, ao invés de fatores distintos, como agentes autoimunes ou genéticos. Para elucidar o possível efeito da duração da doença de DM, uma coorte coreana de grande porte, que incluiu mais de 15 milhões de indivíduos, examinou o risco de DP em quatro grupos de participantes: não diabéticos, glicemia de jejum alterada, DM com menos de 5 anos de duração e DM com mais de 5 anos de duração (Rhee et al., 2020). Foi observado que o risco de DP aumentou significativamente com a duração da DM e da hiperglicemia (DM < HR de 5 anos = 1,185; IC 95%: 1,143–1,229; e DM \geq 5 anos HR = 1,618; IC 95%: 1,566–1,672). O risco também foi maior para pacientes com glicemia de jejum alterada (HR = 1,038; IC 95%: 1,009–1,067). Sendo assim, a DM, particularmente a DM tipo 2, desempenha um papel importante no risco e na progressão da DP.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Resultado
Cereda et al., 2011	Metanálise	A DM pré-existente é um fator de risco significativo para a DP com uma RR de 1,37, IC de 95%: 1,21–1,55, $P < 0,0001$. Em estudos de coorte ($n=4$), DM é um fator de risco para futura DP (RR 1.34; IC 95%: 1.14–1.58. Em estudos caso-controle ($n=5$), não há relação significativa entre PD e DM (OR 0.56; IC 95%: 0.28–1.15).
Yue et al., 2016	Estudo de Coorte	Indivíduos com DM apresentam um aumento de cerca de 38% no risco de DP (RR = 1,38; IC 95%: 1,18–1,62; $P < 0,001$). O risco é mais elevado em pacientes com DM com menos de 10 anos e do sexo feminino.
Liu e Tang, 2021	Metanálise	A DM está relacionado a um risco aumentado de DP com OR/RR = 1,15, IC 95%: 1,03-1,28, $I^2 = 92,4\%$, $p < 0,001$. Associação mais forte em estudos de coorte do que em estudos caso-controle.
Rhee et al., 2020	Estudo de Coorte	O risco de DP aumenta significativamente com a duração da DM e da hiperglicemia, sendo DM < HR de 5 anos = 1,185; IC 95%: 1,143–1,229; e DM ≥ 5 anos HR = 1,618; IC 95%: 1,566–1,672. Maior risco também para glicemia de jejum alterada.

DP: Doença de Parkinson; DM: diabetes mellitus; OR: razão de chances; RR: razão de risco; HR: razão de risco; IC: intervalo de confiança.

Tabela 1. Associações epidemiológicas entre a DM e DP

CORRELAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS ENTRE DM E DP

Diabetes mellitus

A Diabetes mellitus (DM) é um conjunto de sinais e sintomas em que ocorre um comprometimento do metabolismo das gorduras, carboidratos e proteínas causadas por diferentes mecanismos a depender do tipo de DM (GUYTON e HALL, 2017). Trazendo como resultado a elevação no nível de glicose no sangue (hiperglicemia) e consequentemente uma redução do uso de glicose celular (LADEIA et al., 2020). No mundo, é a doença metabólica crônica mais comum, sendo um problema de saúde pública devido à sua alta prevalência e mortalidade associadas (Colaboradores do Fator de Risco GBD, 2018). No Brasil, a DM é um importante problema de saúde pública, visto que cerca de 30-40% das causas de morbidade entre os adultos ocorre devido a complicações vasculares resultantes de um quadro de DM (LADEIA et al., 2020). Desse modo, é notório que os quadros crescentes de DM retratam um problema de saúde pública, visto que as informações básicas sobre a doença são desconhecidas pela população e até mesmo quadros assintomáticos, levando a uma busca por atenção médica tardia (SBD, 2019).

Caracterizada como um distúrbio endócrino, a DM une diversos distúrbios metabólicos, que tem como ponto comum a elevação da glicose plasmática de forma crônica (MARTINS, 2017). Além disso, apresenta também distúrbios no metabolismo de proteínas caracterizada pelo catabolismo muscular e distúrbios no metabolismo de lipídeos caracterizada por uma dislipidemia (GUYTON e HALL, 2017). A Organização Mundial da Saúde (OMS) e Associação Americana de Diabetes (ADA) classifica a DM em 4 tipos:

Diabetes Mellitus Tipo 1, Diabetes Mellitus tipo 2, Diabetes Mellitus gestacional e outros tipos específicos (SBD, 2019). Ademais, as DM tipo 1 e 2 são as mais encontradas entre a população, diferindo-se em vários aspectos, além de prevalência e idade, diferem em relação à etiologia. A DM tipo 1 ocorre pela diminuição na produção e secreção de insulina, por se tratar de uma doença autoimune, levando a destruição das células secretoras de insulina. A DM tipo 2, adquirida comumente na fase adulta, é a mais prevalente e está relacionada à resistência à insulina. Ambas resultam em uma baixa na sinalização de insulina no cérebro (Figura 1). A DM pode, ainda, estar associada com o aparecimento de outras doenças se não tratadas, como: hipertensão arterial sistêmica, síndrome metabólica, obesidade e dislipidemia (MENDES e DIEHL, 2019).

A Fisiopatologia da DM está relacionada diretamente com as células e os hormônios envolvidos na regulação da glicemia. Sendo o pâncreas o local de produção e liberação de reguladores metabólicos (GUYTON e HALL, 2017). O Pâncreas possui a glândula pancreática que faz parte ativamente do sistema digestivo e endócrino, apresentando tecidos principais: os ácinos, responsáveis por secretar o suco digestivo no duodeno; e as ilhotas de Langerhans que tem uma importante função secretora, pois secreta insulina (células β) e Glucagon (células α) (ORIÁ e BRITO, 2016).

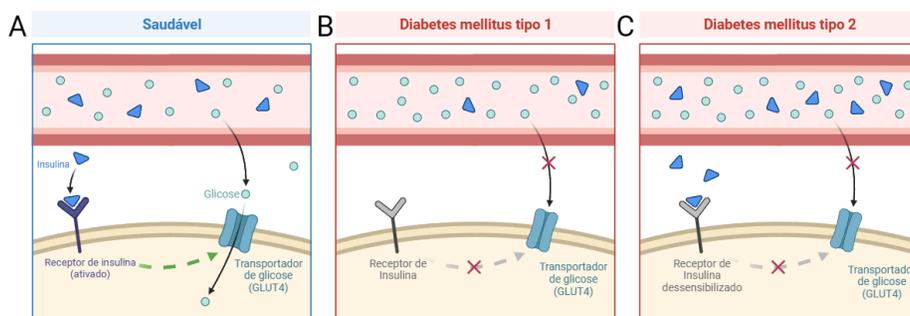


Figura 1: Fisiopatologia da DM tipo 1 e 2. Em A, o indivíduo saudável; em B, DM tipo 1 caracterizada pela redução na produção e liberação de insulina, devido à sua natureza autoimune, resultado da destruição das células β do pâncreas; em C, a DM tipo 2, associada à resistência à insulina. Ambas as condições levam a uma diminuição na sinalização de insulina. Criado com BioRender.

Doença de Parkinson

A DP inicialmente denominada como “paralisia agitante” por James Parkinson em 1817, é uma das condições neurológicas mais prevalentes e significativas. Esta doença representa a segunda doença neurodegenerativa mais comum, afetando aproximadamente 1-2% da população com mais de 65 anos. A prevalência da doença aumenta com o envelhecimento, sendo mais proeminente em idosos, com o pico de incidência geralmente ocorrendo na sexta década de vida. Embora seja rara antes dos 40 anos, casos familiares podem ocorrer nesse grupo etário, indicando uma possível predisposição genética (BERRIOS et al., 2016; SONG et al., 2021; AGNELLO et al., 2022).

A doença exerce um impacto significativo na população idosa, afetando aproximadamente 1 a 2% das pessoas com mais de 60 anos e aumentando ainda mais, atingindo de 4 a 5% em indivíduos com mais de 85 anos. Consequentemente, a DP assim como a DM é uma preocupação de saúde relevante que impacta milhões de pessoas em todo o mundo. Ela é particularmente notável em países industrializados devido ao envelhecimento da população e ao acesso a diagnóstico. Além disso, a pesquisa em torno da DP é contínua devido à sua alta prevalência (BJORNEVIK et al., 2023; BEN-SHLOMO et al., 2024) .

Embora a causa exata da doença permaneça em grande parte desconhecida, pesquisas acumuladas sugerem que sua etiologia é multifatorial, envolvendo intrincadas interações entre fatores genéticos e ambientais. A influência dos fatores genéticos na etiologia da DP é indiscutível. Aproximadamente 10% dos casos são considerados familiares, apontando para uma predisposição genética. Dentre os diversos genes associados à doença, os genes PARK1 e PARK 11 surgem como os mais estreitamente relacionados ao Parkinson de caráter familiar. Mutações e variantes nesses genes estão associadas a um maior risco da doença. É relevante notar, entretanto, que a maioria dos casos de Parkinson é idiopática, isto é, não apresenta causa genética clara identificável. Além dos fatores genéticos, a exposição a agentes ambientais têm emergido como um componente importante na etiologia da DP. Substâncias tóxicas, incluindo o herbicida paraquat, pesticidas e metais pesados, têm sido apontadas como fatores ambientais contribuintes. A exposição crônica ou aguda a essas substâncias parece desempenhar um papel significativo na patogênese da doença, afetando diretamente os neurônios dopaminérgicos. Essa interação complexa entre o ambiente e a genética, pode resultar em processos como estresse oxidativo, inflamação, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial e agregação atípica de proteínas no cérebro, todos contribuindo para o quadro neurodegenerativo característico da DP (Figura2).

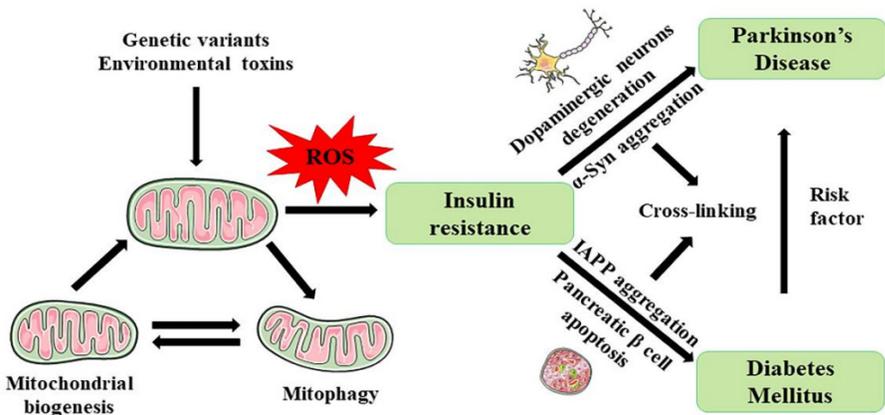


Figura 2: Crosstalk fisiopatológico entre DM e DP. Diversas variantes genéticas e fatores ambientais, incluindo toxinas, têm o potencial de prejudicar as mitocôndrias. Isso pode levar à produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ERO), resultando em resistência à insulina. Em uma etapa subsequente, a resistência periférica à insulina pode induzir a formação de agregados do polipeptídeo amilóide nas ilhotas pancreáticas e células β. Além disso, a apoptose e a resistência central à insulina podem desencadear a formação de agregados de α-Syn e a degeneração de neurônios dopaminérgicos. Adaptado de 'Association between Parkinson's Disease and Diabetes Mellitus: from epidemiology, pathophysiology and prevention to treatment', por YU et al., 2022, *Aging And Disease*, v. 13, n. 6, p. 1591. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14336/ad.2022.0325>.

Anos antes do aparecimento dos sintomas motores, na qual se baseia o diagnóstico clínico, características como anosmia, constipação, depressão e distúrbio do comportamento do sono REM podem se desenvolver (Simon DK et al., 2020). Na DP os problemas pulmonares são responsáveis pela maioria das causas de morte. Isso foi analisado em estudo de dez anos por Zhang e colaboradores, um total de 31 (19,7%) pacientes morreram (16 homens, 15 mulheres), dos quais (51,6%) morreram de pneumonia, (9,0%) morreram de distúrbios digestivos, (12,9 %) morreram de infarto, (9,0%) morreram de AVC, (3,2%) morreu de insuficiência renal, (3,2%) morreu de suicídio e (9,0%) morreram subitamente de causa desconhecida. Estudos mostraram que, embora a DP apresenta um risco aumentado de mortalidade, a maioria não a tem como causa direta de morte (Suzuki et al., 2014)

A fisiopatologia da DP envolve uma disfunção de circuitos neurais responsáveis pelo controle motor. O circuito fundamental para a execução de movimentos envolve o córtex motor secundário, o núcleo caudado, o putâmen, o paleo (parte dos núcleos da base), o tálamo e, finalmente, o córtex motor secundário. Esse circuito é denominado "circuito básico de reativação". Neste circuito, existem duas vias de receptores dopaminérgicos: a via D1, representada pelos receptores D1 e D5, e a via D2, representada pelos receptores D2, D3 e D4. A via D1 é direta, enquanto a via D2 é indireta, passando pelo Núcleo subtalâmico, que não faz parte dos núcleos da base. Na via D1, a presença de um neurônio inibitório com GABA resulta na inibição do paleo interno. Quando este neurônio inibitório é desativado pelo GABA, ele deixa de inibir o neurônio talâmico, causando uma excitação no córtex

devido à ação do ácido glutâmico, um neurotransmissor excitatório. O resultado da via D1 é a motivação do córtex motor, facilitando o movimento. Por outro lado, na via D2, um neurônio gabaérgico gera uma resposta no núcleo subtalâmico, que possui um neurônio inibitório. Quando o GABA atua na inibição do neurônio inibitório, o neurônio do paleo interno é excitado, levando à inibição do córtex motor. A via D2 é, portanto, inibitória para o córtex motor, desempenhando um papel na modulação do movimento.

Na DP, ocorre a degeneração da substância negra, responsável pela produção de dopamina. Isso leva à hiperexcitação da via D2 devido à falta de dopamina para inibi-la e à incapacidade de excitar a via D1. Como resultado, ocorre uma interferência talâmica da via D2, privando o indivíduo das informações dos núcleos da base. Isso resulta nos sintomas clássicos da DP, incluindo bradicinesia (movimentos lentos), dores generalizadas, tremores e instabilidade postural devido à falta de equilíbrio entre vias excitatórias e inibitórias no controle motor (Figura 3).

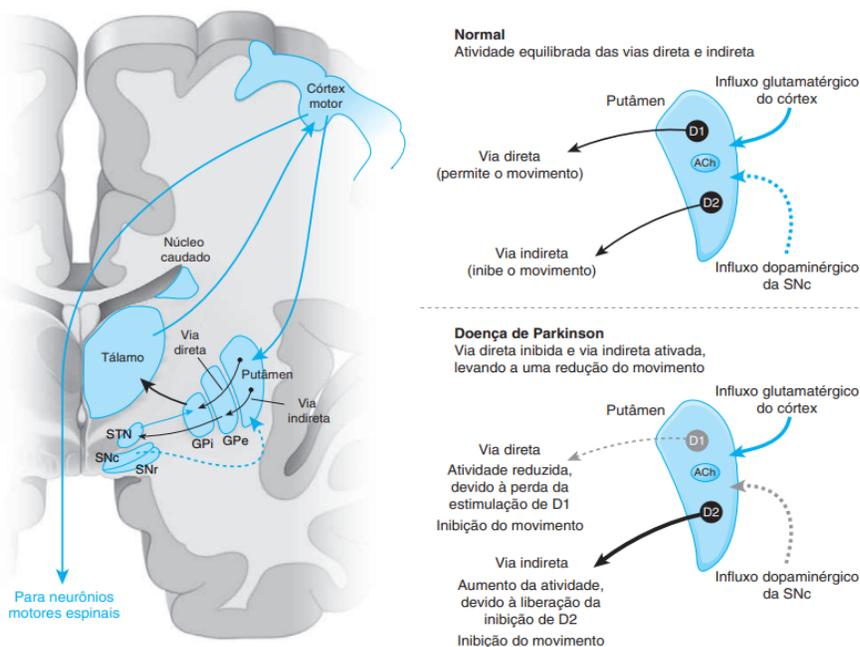


Figura 3: Efeito da Doença de Parkinson sobre as vias dopaminérgicas que regulam o movimento.

Existem duas rotas principais nos núcleos da base que controlam o movimento. A primeira é a via indireta, que inibe o movimento, e a segunda é a via direta, que facilita o movimento. A dopamina inibe a via indireta e estimula a via direta, resultando em um viés efetivo que permite o movimento voluntário. As vias excitatórias são mostradas em azul, e as vias inibitórias, em preto. A via direta envia sinais do hipotálamo para o GPI (segmento interno do globo pálido), o tálamo e o córtex, enquanto a via indireta envia sinais do putâmen para o GPe (segmento externo do globo pálido), o STN (núcleo subtalâmico), o GPI, o tálamo e o córtex. Os neurônios nas vias direta e indireta no putâmen recebem influxos do sistema dopaminérgico nigroestriatal (seta azul pontilhada) e dos sistemas glutamatérgicos corticais (seta azul cheia), processam esses influxos no contexto de influências colinérgicas locais (ACh) e transmitem um efluxo GABAérgico (não ilustrado). A degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta resulta em estimulação deficiente da via direta (que permite o movimento) e inibição insuficiente da via indireta (que inibe o movimento). Imagem retirada de GOLAN, David E. et al. (2009, p. 172).

A neurotransmissão dopaminérgica ineficaz da DP está associada a α -Syn, uma proteína solúvel abundantemente expressa nas áreas pré-sinápticas e perinucleares do Sistema Nervoso Central (SNC), representando cerca de 1% da proteína citoplasmática total nos neurônios. α -Syn atua principalmente na regulação da liberação de neurotransmissores, função sináptica e plasticidade sináptica (Chen R et al., 2022). Em uma revisão, Du e colaboradores (2020), analisaram estudos que sugerem que os oligômeros α -Syn são a principal causa de neurotoxicidade e desempenham um papel crítico na DP. Ademais, α -Syn pode existir em várias formas, desde monômeros desdobrados até fibrilas. Oligômeros são complexos macromoleculares formados pela ligação não covalente de proteínas. Para α -Syn, os oligômeros geralmente consistem de vários a dezenas de monômeros, isso significa que os oligômeros α -Syn são altamente heterogêneos, desde o peso molecular até a estrutura e são solúveis e geralmente instáveis porque podem mudar suas conformações rapidamente (Figura 4). Quando a produção e depuração é perturbada os agregados α -Syn monoméricos solúveis e se desdobram em oligômeros, depois fibrilas amiloides e finalmente corpos de Lewy (Burré J et al., 2015).

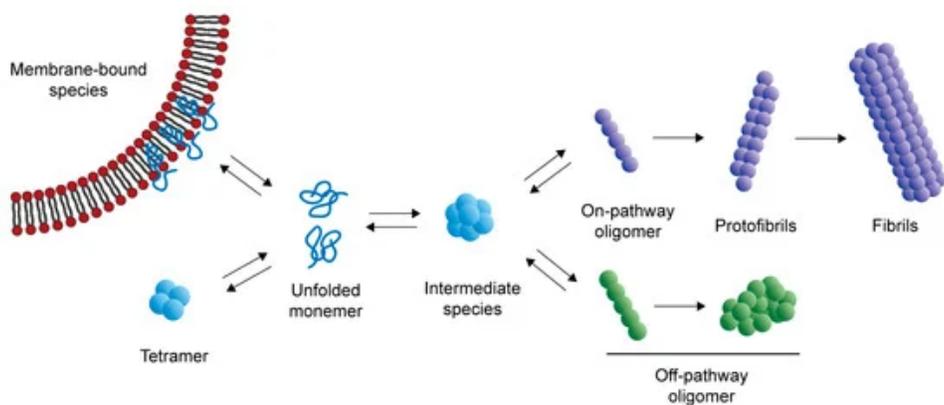


Figura 4: O processo de agregação α -Syn. Em condições fisiológicas, α -Syn existe como monômeros desdobrados. Esses monômeros estão em equilíbrio com espécies ligadas à membrana que auxiliam na formação do complexo SNARE, e tetrâmeros que podem resistir à agregação anormal. Quando o equilíbrio entre a produção e a limpeza de α -Syn é perturbado, os monômeros se juntam para formar oligômeros. Esses oligômeros podem ser divididos em oligômeros na via e oligômeros fora da via.

Os oligômeros na via tendem a formar protofibrilas e, eventualmente, fibrilas. Os oligômeros que não conseguem formar fibrilas amiloides são chamados de oligômeros fora da via. Adaptado de 'The Role of α -Synuclein Oligomers in Parkinson's Disease', por DU et al., 2020, International Journal Of Molecular Sciences, v. 21, n. 22, p. 8645. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21228645>.

A neurodegeneração dos neurônios dopaminérgicos é causada pela presença de grandes quantidades de α -Syn nos corpos de Lewy, que são inclusões citoplasmáticas encontradas em neurônios de pacientes com DP, principalmente na substância negra pars compacta. Os corpos de Lewy também podem se formar no córtex cerebral, a camada mais externa do cérebro responsável pelo pensamento, percepção e uso da linguagem. A α -Syn pode induzir a polimerização e agregação de Tau e Beta-amiloide 1-42 (A β 1-42),

outras duas proteínas envolvidas na neurodegeneração. A proteína Tau está associada a microtúbulos, a regulação do transporte axonal e a estabilidade neuronal. Podendo ser fosforilada por várias quinases, a proteína Tau pode acabar alterando a sua função e solubilidade. Quando hiperfosforilada (p-Tau), a Tau se desliga dos microtúbulos e forma emaranhados neurofibrilares, que são típicos da Doença de Alzheimer (DA) e DP. A p-Tau é mais tóxica e resistente à degradação do que a forma não fosforilada. Foi observado que a α -Syn pode interagir com a Tau, potencialmente promovendo sua hiperfosforilação e agregação. (LI et al., 2016; DOLATSHAHI et al., 2018)

Ademais, a proteína A β 1–42 é um fragmento peptídico derivado da proteólise da proteína precursora de amilóide (APP). A A β 1–42 tende a se agregar e formar placas amilóides extracelulares, sendo a principal característica patológica da DA e também estão presentes em alguns casos de DP (DELPORT et al., 2022).

Dolatshahi e colaboradores (2018), observaram a relação dessas proteínas com a fisiopatologia da DP. Encontraram que os níveis reduzidos de α -Syn, p-Tau no LCR (líquido cefalorraquidiano) dos pacientes com DP em comparação aos controles. Os pesquisadores afirmam que essa redução pode sugerir uma absorção intracelular dessas proteínas como mecanismo compensatório para reverter disfunções no transporte axonal e formação de agregados proteicos. Os resultados também indicaram um aumento ao longo do tempo nos níveis de p-Tau e A β 1–42 no LCR de pacientes com DP, sugerindo dano axonal progressivo liberando proteínas acumuladas no espaço extracelular. Isso levanta a possibilidade de uma interação sinérgica entre a α -Syn e as patologias de amilóide e tau na DP. Além disso, a correlação positiva entre os níveis iniciais de α -Syn e A β 1–42 no LCR e suas mudanças ao longo do tempo implica que essas proteínas podem ser preditivas da evolução e gravidade da doença. Indica também que essas proteínas podem interagir e contribuir para sua agregação e toxicidade.

Hipótese de Braak

Uma das teorias mais promissoras para solucionar a etiopatogenia foi a proposta pelo neurologista alemão, Heiko Braak, cuja hipótese descreve que umas das vias que podem desencadear o surgimento da DP é pelo eixo intestino-cérebro, a qual há a morte dos neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta. A doença começa no trato nervoso entérico e no bulbo olfatório antes de atingir a substância negra e se espalhar pelo cérebro. Essa propagação gradual de anormalidades patológicas pode explicar a progressão dos sintomas da DP (Rietdijk et al., 2017).

Inicialmente, o processo inflamatório que acarretará uma neuroinflamação característica da DP acontece no intestino, o qual começa por meio de um desequilíbrio na microbiota caracterizado como disbiose. A aparição desse distúrbio promove um aumento na permeabilidade intestinal, contribuindo para o surgimentos de fatores pró-inflamatórios

e estresse oxidativo, gerando a formação de agregados de α -Syn no Sistema Nervoso Entérico (SNE) (Shannon, K. M. et al., 2012). Subsequentemente, a difusão dos agregados proteicos de α -Syn do SNE vão para o SNC por meio do Nervo Vago e, posteriormente, passando para a substância negra pars compacta. Formando os corpos de Lewy, quando estes estão presentes no SNC, as micróglias se ativam por meio dos Toll-Like Receptors (TLRs) e induzem a liberação de vários fatores pró-inflamatórios, como a Interleucina 1- α (IL-1 α) e Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) (Chen, K. et al., 2023). Por seguinte, os astrócitos presentes no SNC se sensibilizam com a presença dos CL e tornam-se reativos, aumentando, assim, a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) e aumentando a evolução da DP. A consequente liberação de citocinas e fatores pró-inflamatórios, assim como o aumento da permeabilidade da BHE causa uma neuroinflamação que levará a morte dos neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta, caracterizando a fisiopatologia da DP (Chen, K. et al., 2023).

Inflamação crônica e estresse oxidativo na DM e DP

DM e DP são doenças relacionadas à inflamação crônica, principalmente devido à prevalência em idosos (Chung et al., 2019). No SNC, a micrógliia desempenha um papel crucial como as principais células imunológicas que regulam a imunidade e a inflamação cerebral. Quando expostas a diversos estímulos neuroinflamatórios, essas células microgliais, que normalmente estão em estado de repouso, podem ser ativadas e polarizadas em dois fenótipos distintos: o fenótipo M1, que é pró-inflamatório e resulta da ativação clássica, e o fenótipo M2, que é anti-inflamatório e surge da ativação alternativa. Em pacientes com DP, observa-se um aumento nas citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6, TNF- α e IL-1 β , tanto LCR quanto no soro e tecido cerebral (CALABRESE et al., 2018).

Pesquisas anteriores já relataram fenótipos inflamatórios de micrógliia no estágio inicial da DP, ou seja, antes mesmo dos sintomas motores, é observado prevalência de micrógliia pró-inflamatória M1 (KWON; KOH, 2020). Williams e colaboradores (2021) observaram que a superexpressão de α -Syn induziu o aumento da resposta de MHCII (complexo principal de histocompatibilidade de classe II) em células mieloides do SNC, bem como a infiltração de células T CD4 e CD8 produtoras de IFN γ . A interrupção da função das células T, especialmente células T CD4, reduziu a resposta MHCII mielóide do SNC e protegeu contra a neurodegeneração induzida pela α -Syn. Adicionalmente, a inibição dos astrócitos A1, tóxicos para os neurônios e são ativados pela micrógliia M1, demonstrou ter um efeito protetor sobre os neurônios em estudos realizados com modelos animais de DP. Sugerindo que estratégias terapêuticas que visam bloquear a ativação desses astrócitos A1 podem ser benéficas para o tratamento da DP, mediante a modulação da inflamação. (LIDDELOW et al., 2017; YUN et al., 2018).

Interessantemente, condições metabólicas como obesidade, RI e DM tipo 2 têm o potencial de influenciar a transição da micróglia do estado M2, neuroprotetor, para o estado M1, neurotóxico (TANG; LE, 2015; WON; KOH, 2020).

Na inflamação crônica sistêmica e cerebral, a rota do inflamassoma é crucial, estabelecendo uma conexão entre DM e DP (SINGHAL et al., 2014). Os inflamassomas canônicos do domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos e repetição rica em leucina e domínio de pirina 3 (NLRP3) se agrupam no citosol ao identificar padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ou padrões moleculares associados ao dano (DAMPs). Eles recrutam a pró-caspase-1 inativa e a clivam em caspase-1 ativa, que por sua vez cliva as citocinas precursoras pró-IL-1 β e pró-IL-18 para produzir as citocinas ativas IL-1 β e IL-18, respectivamente (Figura 5) (GUO et al., 2015). As citocinas IL-1 β e IL-18 podem desencadear inflamação sistêmica, prejudicar a função das células β pancreáticas, induzir a apoptose celular e agravar a resistência à insulina (ONEILL et al., 2013). Assim, estímulos pró-inflamatórios periféricos ativam a reprogramação metabólica microglial e aumentam a glicólise e a glutaminólise na microglia, resultando em neuroinflamação. Isso leva à secreção de mais citocinas pró-inflamatórias, iniciando um ciclo vicioso (Figura 6) (LYNCH, 2020; BERNIER et al., 2020). É importante notar que o dano mitocondrial tem um papel fundamental na ativação do inflamassoma NLRP3. O acúmulo de mitocôndrias danificadas e um aumento nas espécies reativas de oxigênio mitocondriais (mtROS) devido à inibição da mitofagia estão associados à ativação do inflamassoma NLRP3 (YU; LEE, 2016).

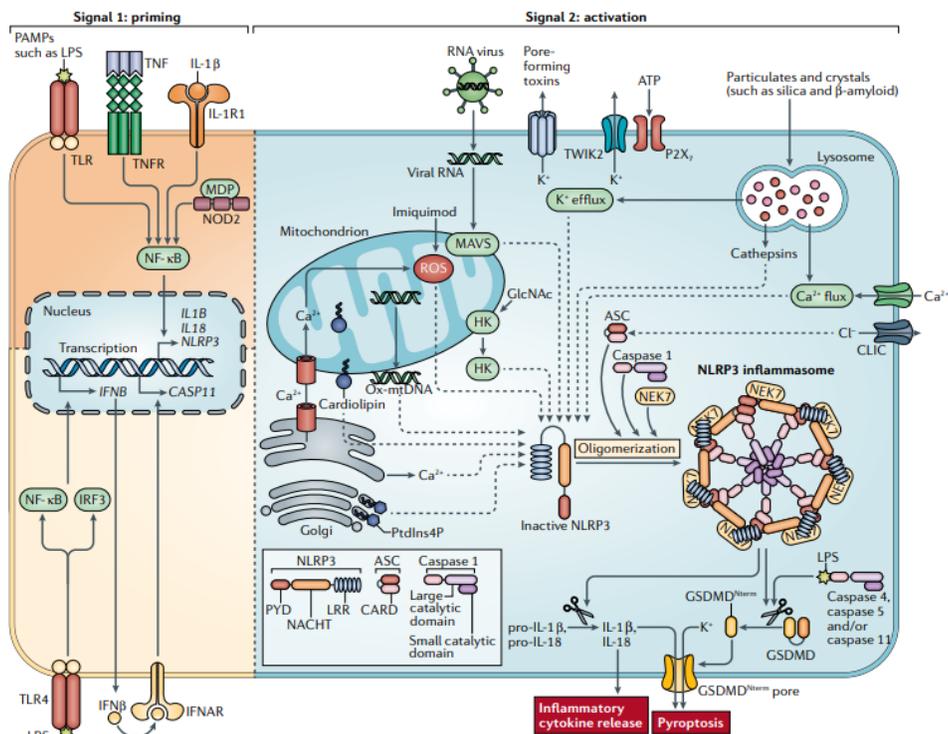


Figura 5: Ativação do inflamassoma. O inflamassoma NLRP3 (NOD-, LRR- e proteína 3 contendo domínio pyrin) é regulado por dois sinais. O primeiro (priming; esquerda) é dado pela ativação de citocinas ou moléculas associadas a patógenos (PAMPs), que aumentam a expressão dos componentes do inflamassoma canônico e não canônico. O segundo (ativação; direita) é dado por vários PAMPs ou moléculas associadas a danos (DAMPs), como partículas, cristais e ATP, que ativam eventos de sinalização que envolvem alterações de íons, ruptura lisossomal, produção de oxigênio reativo mitocondrial (mtROS), mudança de cardiopina e liberação de DNA mitocondrial oxidado (Ox-mtDNA). Vírus de RNA ativam o NLRP3 pela proteína de sinalização antiviral mitocondrial (MAVS) na membrana mitocondrial externa. O inflamassoma ativo a caspase 1, que cliva a pró-IL-1β e a pró-IL-18. A gasdermina D (GSDMD) também é clivada e forma poros na membrana, induzindo a piroptose. Após a detecção de lipopolissacarídeo (LPS) citosólico, as caspases 4, 5 e 11 são ativadas e clivam a GSDMD, desencadeando a piroptose. Adaptado de: 'The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics', por SWANSON et al., 2019, Nature Reviews Immunology, v. 19, n. 8, p. 477-489. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>.

A interligação entre inflamação crônica e estresse oxidativo se revela crucial na compreensão das conexões entre a DM e DP. Em situações de obesidade e DM tipo 2, a micróglia transita de M2 para M1, causando dano mitocondrial. A ativação do inflamassoma NLRP3, desencadeada pelo dano mitocondrial, ativa a micróglia, levando à produção acentuada de espécies reativas de oxigênio (EROS) e exacerbando a inflamação.

Vários fatores genéticos e toxinas do ambiente podem afetar a função mitocondrial, levando ao estresse oxidativo, caracterizado por um desequilíbrio entre a produção de EROS e as defesas antioxidantes das células. Os genes familiares associados à DP

estão ligados à função mitocondrial (LARSEN et al., 2018; MACDONALD et al., 2018) . As formas autossômicas dominantes da DP estão relacionadas as mutações nos genes SNCA (PARK1/4), que codifica a α -Syn, e LRRK2 (PARK8), que codifica a quinase 2 de repetição rica em leucina. Na forma recessiva, o gene Parkin (PARK2), que forma a proteína ligase da ubiquitina E3, PINK1 (PARK6), formando a suposta quinase 1 induzida por PTEN (DZAMKO et al., 2015). Todos esses genes estão relacionados à função mitocondrial. Além das mutações genéticas, algumas toxinas ambientais podem causar danos mitocondriais e, assim, levar ao parkinsonismo. Toxinas dopaminérgicas, incluindo 6-OHDA, MPTP, rotenona e paraquat, prejudicam principalmente a atividade da cadeia respiratória mitocondrial, desencadeando a apoptose neuronal dopaminérgica induzida por ROS (PRASAD; HUNG, 2020).

Além disso, a disfunção mitocondrial desempenha um papel central na resistência à insulina. As mitocôndrias são o principal local das EROS e são críticas para a produção de energia, metabolismo, homeostase redox e processos biológicos de várias células. A produção de ERO pode ativar a fosforilação das proteínas IRS e prejudicar a sinalização da insulina, diretamente relacionada à disfunção mitocondrial e à resistência à insulina (GONZALEZ-FRANQUESA; PATTI, 2017). Além disso, a resistência à insulina pode causar comprometimento da biogênese mitocondrial, estresse oxidativo, despolarização da membrana e aumento da degeneração neuronal dopaminérgica no SN (67). Em um estudo realizado por Khang, Park e Shin (2015), observaram que camundongos diabéticos db / db ou HFD, teve a expressão de Parkin reduzida com o acúmulo do substrato de interação Parkin. Assim, a interrupção da via Parkin-PARIS-PGC1 α pode explicar a associação entre disfunção mitocondrial, resistência à insulina e degeneração neuronal dopaminérgica. PGC1 α é um regulador transcricional chave de enzimas na respiração mitocondrial e na resistência à insulina, é potencialmente fundamental na patogênese do DM e da DP (CHOW et al., 2016; PICCININ et al., 2021).

Logo, como consequência da evolução da inflamação sistêmica, a neuroinflamação induzida pela DP e DM nessa região do SNC, os portadores dessas comorbidades são comumente afetados por problemas psicológicos e cognitivos, como a depressão. A ativação da microglia e astrócitos, que produzem mediadores inflamatórios, EROS e óxido nítrico, que contribuem para a morte neuronal dopaminérgica e o surgimento de sintomas depressivos. observado entre 7-76% de indivíduos com DP (Mendonça et al., 2020; PRANGE et al., 2022). Ainda, na DM a depressão é duas vezes mais frequente em pessoas com DM do que em pessoas sem a doença, a presença de depressão piora o prognóstico e a mortalidade de ambas as doenças (SARTORIUS, 2018).

Disbiose e a agregação de proteínas mal dobradas na DM e DP

Atualmente, a disbiose da microbiota intestinal desempenha um papel importante na doença intestinal e em muitas doenças extra-intestinais, incluindo doenças metabólicas e neurodegenerativas. A microbiota intestinal é composta principalmente por seis filos, incluindo Firmicutes, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Fusobacteria, Actinobacteria e Bacteroidetes (RINNINELLA et al., 2019; HAIKAL et al., 2019). A consequência da disbiose é uma deficiência de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), como acetato, propionato e butirato, que são metabólitos da microbiota intestinal saudável, e tem sido demonstrada em obesidade, DM tipo 1 e DM tipo 2 (ZAKY et al., 2021). O mecanismo que liga DM e DP pela disbiose da microbiota é principalmente pelo eixo intestino-cérebro. Na presença de disbiose causada pela microbiota intestinal, metabólitos prejudiciais e citocinas pró-inflamatórias podem danificar a barreira intestinal, causando inflamação sistêmica e disfunção das células β pancreáticas e danificando ainda mais a barreira cérebro-sangue para causar neuroinflamação, ativação imune e estresse oxidativo (ROWLAND et al., 2017; VAMANU et al., 2021; MAYER et al., 2022). A microbiota intestinal media a resposta inflamatória com base nas interações entre lipopolissacarídeos (LPS) produzidos por bactérias com receptores do tipo Toll (TLRs). Além disso, o nível de LPS no sangue foi correlacionado com a morte celular, DM e outras doenças como sepse, doença inflamatória intestinal e doenças neurodegenerativas, incluindo DP (KUZMICH et al., 2017; LOFFREDO et al., 2020). A microbiota desempenha um papel significativo na patogênese e progressão da DP. Pacientes com DP podem apresentar disbiose relacionada à microbiota e complicações gastrointestinais mesmo antes do início clínico dos sintomas motores, como hipersalivação, disfagia e constipação (YANG et al., 2019; DUTTA et al., 2019). Portanto, o direcionamento da homeostase da microbiota intestinal com suplementação probiótica, prebiótica, simbiótica e pós-biótica (PPSP), bem como a transplantação de microbiota fecal (FMT), é uma terapia promissora para DM e DP. Estudos em modelos animais e humanos mostraram que a modulação da microbiota intestinal por meio de antibióticos, PPSP ou FMT pode atenuar os sintomas motores e não motores da DP, bem como reduzir os níveis de α -Syn no cérebro e no intestino (BARICHELLA et al., 2016; LI et al., 2021) (Figura 6).

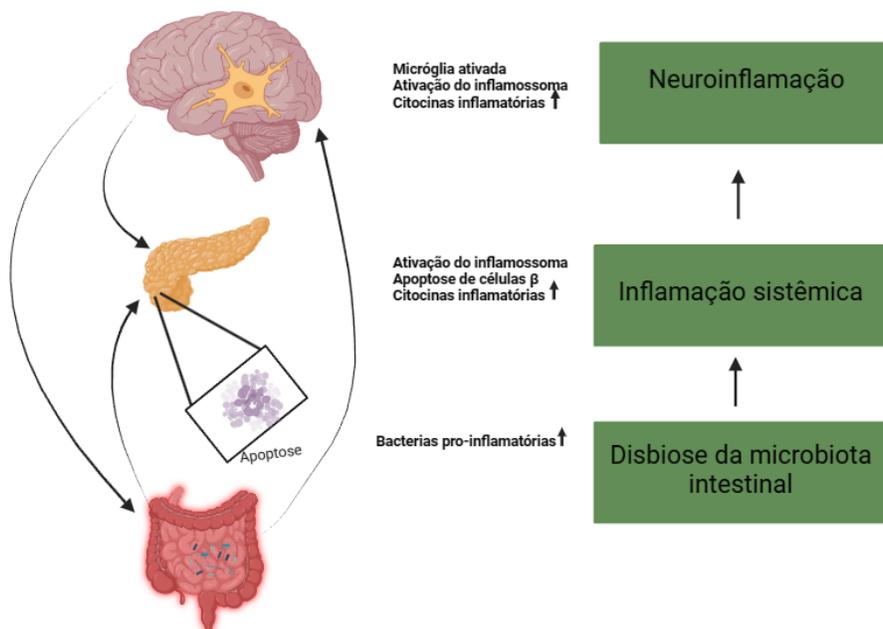


Figura 6: Inflamação Eixo intestino-cérebro. Quando ocorre um desequilíbrio na microbiota intestinal, há uma redução nos metabólitos bacterianos benéficos para o organismo, e aumenta a proliferação de bactérias pro-inflamatórias. Resultando em um aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, que levam a uma inflamação sistêmica e à morte das células β do pâncreas. Essas citocinas pró-inflamatórias se espalham a partir do eixo intestino-cérebro, levando à ativação das células microgliais e da via NLRP3. Criado com BioRender.

Estudos em modelos animais mostraram que a microbiota intestinal pode influenciar a formação e a propagação de agregados de α -Syn no sistema nervoso periférico e central, por meio de mecanismos como a ativação do eixo HPA (Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal), a produção de metabólitos bacterianos, a modulação da barreira intestinal e a indução de inflamação (KESHAVARZIAN et al., 2015; GORECKI et al., 2019).

Tanto a DM quanto a DP estão associados à formação de proteínas amiloides mal dobradas e a um tipo específico de morte celular. Na DM tipo 2, a amilina, também conhecida como peptídeo amiloide das ilhotas (IAPP), é produzida pelas células β das ilhotas pancreáticas para regular a secreção de insulina. A presença de agregados fibrilares de IAPP, sendo os principais componentes dos depósitos de proteínas nas ilhotas pancreáticas, leva à disfunção e morte das células β das ilhotas na maioria dos pacientes com DM tipo 2 (ABEDINI; SCHMIDT, 2013). Por outro lado, na DP, o α -Syn mal dobrado se acumula principalmente no citoplasma dos neurônios dopaminérgicos, formando corpos de Lewy, causando morte progressiva dos neurônios (KIM et al., 2014).

A interação entre IAPP e α -Syn já foi observada. Experimentos *in vitro* mostraram que os amiloides IAPP aceleram a agregação de α -Syn e que a combinação de monômeros IAPP e α -Syn resulta em co-agregação mais rápida do que qualquer um deles

isoladamente (HORVATH et al., 2016; NGUYEN et al., 2021). Nos experimentos com camundongos que apresentam DM tipo 1 provocada por estreptozotocina, observou-se que a razão entre as áreas que testaram positivo para insulina e as áreas totais das ilhotas pancreáticas foi consideravelmente reduzida nos camundongos com superexpressão de α -Syn, em comparação com os camundongos normais. Isso sugere uma diminuição mais expressiva das células β pancreáticas nos camundongos com superexpressão de α -Syn (LV et al., 2022). Adicionalmente, observou-se a presença de α -Syn fosforilada nas células β pancreáticas em 93% dos indivíduos com DP e em 68% dos pacientes com DM tipo 2 que não mostravam evidências claras de alterações neuropatológicas. Além disso, foram detectadas interações entre IAPP e α -Syn em pacientes que apresentavam inclusões pancreáticas de α -Syn fosforilada (MARTINEZ-VALBUENA et al., 2018). Assim, a co-agregação de IAPP e α -Syn pode ser o mecanismo patológico que explica a maior prevalência de DP em pacientes com DM.

Polipeptídeo Amiloide na DM e DP

A amilina, ou polipeptídeo amilóide das ilhotas, é uma substância que as células beta pancreáticas liberam quando os níveis de glicose no sangue aumentam, juntamente com a insulina. Isso estabelece uma ligação entre DM e neurodegeneração. A amilina tem a habilidade de se acumular em tecidos que não são do pâncreas, onde pode ser tóxica e interagir com diversas proteínas amiloidogênicas, como a beta-amiloide ($A\beta$) (KIRIYAMA; NOCHI, 2018). A amilina pode cruzar a BHE e se ligar ao receptor de amilina, um receptor de calcitonina amplamente presente no cérebro. Este receptor está associado a áreas com alta concentração de beta-amiloide, como o prosencéfalo basal, o hipocampo e o córtex (MATHIESEN et al., 2021). O receptor de amilina tem várias funções fisiológicas, incluindo a regulação da sinalização da dopamina, e tem sido proposto como um agente neuroprotetor em diversos modelos animais (MIETLICKI-BAASE et al., 2014). Além disso, $A\beta$ também pode ativar os receptores de amilina, e essa ativação resulta em efeitos neurotóxicos e apoptóticos que envolvem o mesmo grupo de proteínas nas mitocôndrias, especialmente relacionadas à atividade do complexo IV e à respiração. A amilina no cérebro não apenas reage com $A\beta$, mas também com a α -Syn. Além disso, a combinação de monômeros de α -Syn e amilina acelera a coagregação, desencadeando a formação de α -Syn amilóide, exacerbando o risco de DP no DM tipo 2 (Angelova e Abramov, 2017). Portanto, a inibição da agregação induzida pela amilina pode ser um objetivo para reduzir a formação de α -Syn e $A\beta$. Por outro lado, um estudo neuropatológico recente em 25 pacientes com DP com DM tipo 2 pré-existente relatou que os indivíduos diabéticos apresentavam um fenótipo mais agressivo, mas isso não estava relacionado a características conhecidas por estarem associadas a uma doença mais grave, como aumento da patologia de Lewy, carga cerebrovascular ou Patologia da doença de Alzheimer (PABLO-FERNÁNDEZ et al., 2021)

Resistência a Insulina

As células do cérebro não precisam de insulina para absorver a glicose. A insulina no cérebro tem funções metabólicas, mas também desempenha um papel no crescimento celular, cognição, comportamento e neuroproteção, entre outras funções. A insulina pode ser secretada localmente por sinalização serotoninérgica no plexo coróide (CHEN et al., 2022). A insulina pode atravessar a BHE através de um transportador que pode ser inibido pela obesidade, hiperinsulinemia periférica prolongada ou envelhecimento (Blázquez et al., 2014). A insulina interage com o seu receptor, o qual é abundantemente encontrado no cérebro, resultando na fosforilação dos substratos do receptor de insulina (IRS) 1 e 2. Desencadeando as vias da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK/ERK). A via PI3K ativa o alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) e a proteína quinase-B (PKB/Akt), essenciais para a regulação de processos celulares críticos, que modulam a sobrevivência de neurônios dopaminérgicos (Fiory et al., 2019). Além disso, a insulina regula a função mitocondrial através do coativador gama 1-alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (via Parkin/PARIS/PGC1 α). Sendo assim, a resistência a insulina resulta em níveis reduzidos de Parkin e PGC1 α , impactando o metabolismo mitocondrial e aumentando a produção de EROs (RAMALINGAM; KIM, 2014; Hong et al., 2020). Altas concentrações de glicose intraneuronal afetam a respiração mitocondrial, causando danos celulares e contribuindo para a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) (Chen et al., 2017; RAJCHGOT et al., 2019). Neurônios dopaminérgicos, devido à sua alta demanda energética, são mais suscetíveis ao metabolismo mitocondrial disfuncional e, portanto, mais vulneráveis à hiperglicemia, como observado em modelos animais e in vitro (Pérez-Taboada et al., 2020; Juárez-Flores et al., 2020).

Os AGEs podem interagir com o metilglicoxal (MG), um subproduto da glicólise, afetando diversos locais funcionais de proteínas. A elevação de MG na DM tipo 2 contribui para a formação de oligômeros de α -Syn, aumentando sua toxicidade. Em modelos de camundongos, observaram-se combinados de MG e α -Syn (Vicente Miranda et al., 2017). A alta concentração de glicose nos neurônios dopaminérgicos em indivíduos com DM aumenta a vulnerabilidade das células nigrostriatais (Biosa et al., 2018). Modelos animais de camundongos NIRKO (nocaute do receptor de insulina específico de neurônios) evidenciaram alterações na sinalização de dopamina e comportamentos anormais, revertidos com a normalização da sinalização de insulina (Kleinridders et al., 2015).

Além disso, os receptores de dopamina do tipo D2 estão presentes no pâncreas e a dopamina é liberada com as vesículas de insulina pelas células β pancreáticas. A ativação dos receptores D2 diminui a liberação de insulina estimulada pela glicose, contrabalançando o efeito do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP1) e do polipeptídeo inibitório gástrico ou do polipeptídeo liberador de insulina dependente de glicose (GIP) (Maffei et al., 2015).

A RI pode levar à inflamação no cérebro, contribuindo para a degeneração dos neurônios dopaminérgicos. A produção de citocinas como TNF- α causa a inibição do receptor de insulina, tendo um efeito adverso na plasticidade das sinapses, conexões sinápticas e função sináptica (KOMLEVA et al., 2021). Esses mecanismos sugerem que a RI pode desempenhar um papel importante na patogênese da DP. No entanto, mais pesquisas são necessárias para entender completamente essas conexões.

Em suma, a insulina regula funções neuronais essenciais para a sobrevivência celular, principalmente através da via PI3K. A hiperglicemia prejudica a respiração mitocondrial e leva à produção de AGEs. Os neurônios dopaminérgicos estão particularmente expostos à glicotoxicidade devido às suas altas demandas energéticas. Portanto, terapias direcionadas ao receptor de insulina no sistema nervoso central podem ser fundamentais não apenas em indivíduos diabéticos, mas também em indivíduos com DP não diabética.

TERAPIAS ATUAIS PARA DP

Tratamentos Dopaminérgicos

A levodopa, também conhecida como L-DOPA, é o medicamento mais eficaz no tratamento dos sintomas motores do Parkinson, ela é convertida no cérebro em dopamina, compensando a deficiência desse neurotransmissor causada pela doença. A levodopa é geralmente combinada com um inibidor da enzima chamada dopa descarboxilase (DDC) para evitar sua conversão periférica em dopamina antes de alcançar o cérebro. Essa combinação ajuda a reduzir os efeitos colaterais periféricos (SALES et al, 2021).

A L-DOPA é absorvida no duodeno e transportada pela corrente sanguínea até o cérebro, onde é absorvida e convertida em dopamina pela enzima DDC. Conversão esta que pode acontecer nas células da glia na região do estriado, nos neurônios não dopaminérgicos ou nos neurônios dopaminérgicos remanescentes na substância negra. Tem meia vida plasmática curta, cerca de 90 minutos.

No entanto, a levodopa pode ter efeitos colaterais, especialmente com o uso a longo prazo. Alguns dos efeitos colaterais comuns incluem náuseas, vômitos, distúrbios gastrointestinais, tonturas, hipotensão (pressão arterial baixa), discinesias (movimentos involuntários) e flutuações motoras, que são oscilações entre períodos de bom controle dos sintomas e períodos em que os sintomas retornam (conhecidos como “efeito on-off”). Além disso, com o uso prolongado da levodopa, alguns pacientes podem desenvolver complicações motoras conhecidas como discinesias induzidas por L-DOPA. Essas complicações podem ser difíceis de tratar e podem limitar a eficácia da levodopa.

Existem também os agonistas dopaminérgicos, que exercem atividade estimulante nos receptores dopaminérgicos encontrados no neurônio pós-sináptico, ao ter ação direta no receptor não passam por metabolização para atuarem como acontece com a levodopa (Jankovic J. e Marsden C. D., 1998). Os agonistas dopaminérgicos, quando administrados

por via oral, possuem um intervalo de meia vida que pode variar entre 6 e 96 horas. Por terem uma meia vida de maior tempo que a L-DOPA, estimulam mais os receptores dopaminérgicos do que a mesma. Há agonistas que podem ser administrados por via parenteral e estes costumam ter uma meia vida semelhante a da L-DOPA. Os agonistas dopaminérgicos disponíveis para uso clínico na DP são divididos em duas classes: ergolínicos (como a bromocriptina, lisurida, pergolida e cabergolina) e não ergolínicos (representados pela apomorfina, pramipexol, ropinirol e piribedil).

Os agonistas dopaminérgicos costumam ser utilizados na fase inicial da DP, como quando os sintomas não são altamente incapacitantes e se o paciente tem menos que 70 anos (Ferraz H. B., 2004). Nos pacientes com poucos sintomas, pode-se usar a selegilina, amantadina ou dos anticolinérgicos. Em pacientes com um alto grau de incapacitação ou se têm sintomas não tão incapacitantes, mas têm acima de 70 anos, pode ser feito o uso da levodopa. Na fase avançada, quando ocorre encurtamento do efeito (“wearing-off”), flutuações motoras (“on-off”) e discinesias, os agonistas dopaminérgicos são indicados em associação à levodopa, uma vez que permitem reduzir a dose da mesma, diminuindo efeitos colaterais. Nas fases muito avançadas, costuma ser feita uma combinação de levodopa, agonistas dopaminérgicos, inibidor da COMT e amantadina.

Tratando a Disbiose

Essa conexão entre a microbiota e a DP leva a investigações sobre o uso de estratégias que modulam a microbiota como uma abordagem terapêutica. Uma dessas estratégias é o uso de prebióticos. Os prebióticos são fibras alimentares não digeríveis que estimulam o crescimento e a atividade de bactérias benéficas no intestino. Estudos pré-clínicos mostraram que a suplementação com prebióticos pode melhorar os sintomas motores, reduzir a inflamação e modular a α -Syn no cérebro (SOUZA, 2021; AMANI; MEHRABANI, 2023).

O FMT tem demonstrado eficiência em tratar a disbiose em modelos de DP em camundongos. Zhao e colaboradores (2021), observaram um efeito protetor do FMT no modelo de DP crônico induzido por rotenona, no qual a supressão da inflamação é via de sinalização LPS-TLR4 tanto no intestino quanto no cérebro possivelmente desempenha um papel significativo. Dupont e colaboradores (2023), em um estudo piloto randomizado, duplo-cego controlado por placebo, observaram 12 indivíduos com doença de Parkinson leve a moderada e constipação receberam cápsulas orais de FMT ou placebo correspondente duas vezes por semana durante 12 semanas. Os indivíduos foram acompanhados por 9 meses após o tratamento. O FMT melhorou a constipação, o trânsito intestinal e a motilidade intestinal. O FMT também melhorou os sintomas subjetivos motores e não motores da DP.

Reaproveitamento de Antidiabéticos

Metformina

Ação antidiabética da dimetilbiguanida (metformina) está principalmente relacionada à inibição da gliconeogênese hepática, à promoção da captação periférica de glicose, ao aumento da sensibilidade à insulina e à sua ação antiglicante, que estabilizam em conjunto a glicemia dos pacientes (Jia *et al.*, 2019). Nos últimos anos, a metformina tem ganhado interesse crescente não só pela sua capacidade de redução da glicose, mas também devido aos possíveis efeitos benéficos em diferentes condições patológicas, incluindo doenças neurodegenerativas. O impacto da metformina na homeostase neuronal tem sido cada vez mais estudado em modelos *in vitro* e *in vivo*, observando uma melhora geral na vida útil dos modelos animais de DP, um resgate da perda de neurônios dopaminérgicos e dos fenótipos motores (Agostini *et al.*, 2021).

Um dos efeitos mais estudados e relevantes da metformina é a modulação da atividade da proteína quinase ativada por AMP (AMPK). AMPK é uma proteína quinase expressa de forma onipresente que é considerada um sensor do estado metabólico celular e desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase energética celular (Garcia, D.; Shaw, R. J., 2017). Curiosamente, alguns dos mecanismos moleculares afetados pela função da AMPK são cruciais para a sobrevivência das células neuronais e são conhecidos por estarem desregulados em diferentes doenças neurodegenerativas, incluindo a DP (Muraleedharan, R.; Dasgupta, B., 2022).

Dentre os processos regulados pela AMPK, a ativação da autofagia é um dos mais estudados. Este mecanismo foi analisado em neurônios de ratos do hipocampo nos quais foi demonstrado que a metformina ativa a AMPK, aumentando a neuroproteção através do alvo mecanístico da via da rapamicina (mTORC1) (Zhao *et al.*, 2019). A inibição de mTORC1 mediada por AMPK foi descrita como benéfica para manter a homeostase neuronal, promovendo a atividade autofágica e a biogênese lisossômica (Chen *et al.*, 2017). A ativação da autofagia representa uma boa estratégia para reduzir o acúmulo de agregados proteicos tóxicos, detectados em nível histológico em diferentes doenças neurodegenerativas. Na DP, o acúmulo progressivo de α -syn nos neurônios devido ao estresse oxidativo, certas modificações pós-traducionais ou comprometimento dos sistemas de degradação de proteínas gera oligômeros neurotóxicos de α -Syn conhecidos por afetar várias vias celulares (Wong, Y. C.; Krainc, D., 2017). Portanto, a regulação positiva da via autofágica pela metformina pode neutralizar a patologia α -Syn, eliminando rapidamente os agregados α -syn, como mostrado recentemente em um modelo de PD de *C. elegans* exposto a 6-hidroxidopamina (6-OHDA), onde o tratamento com metformina resultou em uma redução da agregação de α -syn e da perda de neurônios dopaminérgicos (Saewanee *et al.*, 2021).

Com base nesses mecanismos moleculares descritos até agora, a metformina parece ser de grande interesse como abordagem translacional para a DP. Vários estudos realizados em modelos *in vitro* e *in vivo* de doenças neurodegenerativas sugeriram de forma promissora que a ativação da AMPK mediada pela metformina pode reduzir o nível de perda neuronal e aliviar vários fenótipos associados a estes distúrbios (Agostini *et al.*, 2021).

Análogos de GLP-1

O GLP-1 aumenta a secreção de insulina induzida pela refeição, o chamado “efeito incretina”, e tem várias outras ações desejáveis para um agente antidiabético. Embora a infusão intravenosa de GLP-1 nativo normalize os níveis de glicose plasmática em pacientes com DM tipo 2, não é uma opção prática para terapia exógena. Isto se deve à sua meia-vida muito curta [<2 min após administração intravenosa] (Jacobsen *et al.*, 2016).

Os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) são uma opção de tratamento eficaz para pacientes com DM tipo 2. Esses agentes atuam estimulando a secreção de insulina em estados hiperglicêmicos, suprimindo a secreção de glucagon em estados hiperglicêmicos ou euglicêmicos, retardando o esvaziamento gástrico, diminuindo o apetite e reduzindo o peso corporal (Frías *et al.*, 2021). Eles também demonstraram segurança cardiovascular (lixisenatida e exenatida) e, em vários casos, benefício (liraglutida, albiglutida, semaglutida e, mais recentemente, dulaglutida) (Husain *et al.*, 2019).

O agonista seletivo do receptor GLP-1, semaglutida, foi aprovado para o tratamento da DM tipo 2 em doses de até 1 mg, administradas uma vez por semana via injeção. Em estudos clínicos com pacientes submetidos ao tratamento com semaglutida, observaram-se médias no nível de hemoglobina glicada de até 1,8 pontos percentuais, enquanto as reduções médias no peso corporal foram registradas em até 6,5 kg (Frías *et al.*, 2021). A semaglutida oral é formulada em comprimido com o intensificador de absorção de sódio *N* - (8- [2-hidroxiilbenzoil] amino) caprilato, que facilita a absorção da semaglutida através da mucosa gástrica (Rodbard *et al.*, 2019).

A liraglutida é um análogo do GLP-1 humano, com 97% de homologia de aminoácidos com o GLP-1 nativo. Ele difere do composto nativo pela oscilação do resíduo de lisina na posição 26 com uma cadeia lateral hexadecanoil-glutamil e uma única substituição de aminoácido lisina por arginina na posição 34. Possivelmente devido ao alto nível de homologia de aminoácidos como GLP-1 nativo, a liraglutida tem baixa imunogenicidade. No entanto, as diferenças sutis na sequência em comparação com o GLP-1 nativo, bem como a acilação, levam a um perfil de ação bastante prolongado. Após a injeção, o liraglutida liga-se de forma não covalente à proteína plasmática dominante, a albumina sérica humana ($>99\%$ *in vitro*), o que é provavelmente por um local de ligação a ácidos graxos. Os seguintes mecanismos principais estão subjacentes ao prolongamento do liraglutida: absorção lenta após injeção subcutânea e taxa de eliminação reduzida devido ao metabolismo lento

e à filtração renal. É amplamente utilizado no tratamento da DM tipo 2 e administrado por injeção subcutânea uma vez ao dia. As propriedades farmacocinéticas da liraglutida permitem uma cobertura de exposição de 24 horas, um requisito para o controle glicêmico de 24 horas com dosagem uma vez ao dia (Jacobsen *et al.*, 2016).

Inibidores da Dipeptidil Peptidase 4 (DPP4)

Vários tratamentos pré-existentes são usados para tratar doenças neurodegenerativas; uma categoria conhecida são os inibidores de DPP4. Os inibidores da DPP4 são amplamente classificados como medicamentos antidiabéticos e atuam inibindo a atividade enzimática da DPP4. Eles promovem os níveis de incretinas na corrente sanguínea responsáveis pela ativação do receptor da peptidase um semelhante ao glucagon (GLP1) (Makrilakis, 2019). Embora várias investigações pré-clínicas tenham relatado potencial neuroprotetor dos inibidores de DPP4 em vários distúrbios neurodegenerativos. A ativação de GLP1 mediada por DPP4 tem relação direta com a neurotransmissão monoaminérgica e a síntese de dopamina e, portanto, pode ter um papel importante na patologia da DP (Esparza-Salazar *et al.*, 2021). No entanto, relatórios de ensaios clínicos pré-clínicos e randomizados controlados sugerem que a ativação do receptor GLP1 reduz o risco da DP e melhora as funções motoras. Foi relatado que a exendina análoga de GLP1 atenua a perda neuronal dopaminérgica em modelos experimentais de DP induzidos por 6-OHDA e MPTP (Harkavyi *et al.*, 2013).

Além disso, a exendina de liberação sustentada (PT320) previne a progressão de deficiências motoras no modelo genético de camundongos com DP, atenuando a liberação de mediadores pró-inflamatórios (Wang *et al.*, 2021). Da mesma forma, foi relatado que outros análogos do GLP1, como a semaglutida e a liraglutida, mitigam a perda neuronal dopaminérgica e restauram as funções motoras em ratos infundidos com MPTP (Lin *et al.*, 2021). Mas sabe-se que os análogos do GLP-1 produzem uma perda repentina de peso corporal e devem ser administrados sistemicamente (Kim *et al.*, 2017). Por outro lado, os inibidores da DPP4 são naturais, podem ser administrados por via oral e são econômicos (Makrilakis, 2019).

CONCLUSÃO

Nesta revisão, abordamos a relação entre a DM e DP. A provável correlação entre as doenças deve-se principalmente a cronicidade da resistência a insulina e as alterações moleculares causada por ambas. Inicialmente, estudos epidemiológicos indicaram que o DM, ou estados pré-diabéticos, podem elevar o risco de desenvolver DP, e o DM pode acelerar a progressão da DP, incluindo disfunção motora e comprometimento cognitivo. Em seguida, exploramos as conexões patofisiológicas subjacentes entre DP e DM, incluindo agregação de proteína amiloide, resistência à insulina, disfunção mitocondrial, inflamação

crônica e disbiose da microbiota intestinal, que podem explicar por que pacientes com DM têm maior propensão a desenvolver DP. Por fim, resumimos alguns medicamentos utilizados, incluindo novos antidiabéticos atualmente disponíveis que demonstram potencial para serem reaproveitados no tratamento da DP. Embora a segurança clínica dos medicamentos antidiabéticos tenha sido confirmada, são necessários ensaios clínicos em larga escala para validar a sua eficácia na prevenção e tratamento da DP.

REFERÊNCIAS

AGNELLO, LUISA, AND MARCELLO CIACCIO. "Neurodegenerative Diseases: From Molecular Basis to Therapy." *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 21, Jan. 2022, p. 12854.

AGOSTINI, Francesco et al. Metformin repurposing for Parkinson disease therapy: opportunities and challenges. ***International Journal of Molecular Sciences***, v. 23, n. 1, p. 398, 2021.

AMANI, Reza; MEHRABANI, Sanaz. Prebiotics and probiotics and Parkinson's disease. *Treatments, Nutraceuticals, Supplements, And Herbal Medicine In Neurological Disorders*, [S.L.], p. 641-673, 2023. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-323-90052-2.00034-2>.

ANGELOVA, Plamena R; ABRAMOV, Andrey Y. Alpha-synuclein and beta-amyloid - different targets, same players: calcium, free radicals and mitochondria in the mechanism of neurodegeneration. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, [S.L.], v. 483, n. 4, p. 1110-1115, 19 fev. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.07.103>.

BARICHELLA, Michela; PACCHETTI, Claudio; BOLLIRI, Carlotta; CASSANI, Erica; IORIO, Laura; PUSANI, Chiara; PINELLI, Giovanna; PRIVITERA, Giulia; CESARI, Ilaria; FAIERMAN, Samanta Andrea. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease. *Neurology*, [S.L.], v. 87, n. 12, p. 1274-1280, 20 set. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.00000000000003127>.

Ben-Shlomo, Yoav, et al. "The Epidemiology of Parkinson's Disease." *The Lancet*, vol. 403, no. 10423, Jan. 2024, pp. 283–92.

BERNIER, Louis-Philippe; YORK, Elisa M.; MACVICAR, Brian A.. Immunometabolism in the Brain: how metabolism shapes microglial function. *Trends In Neurosciences*, [S.L.], v. 43, n. 11, p. 854-869, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2020.08.008>.

BERRIOS, GERMAN E. "Introdução à 'Paralisia agitante', de James Parkinson (1817)." *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental*, vol. 19, Apr. 2016, pp. 114–21.

Bjornevik, Kjetil, and Alberto Ascherio. "The Intricate Connection between Diabetes Mellitus and Parkinson's Disease." *European Journal of Epidemiology*, vol. 38, no. 6, June 2023, pp. 587–89.

Brito, Gessica Monique Rocha de, and Sara Raquel Garcia de Souza. "DISTÚRBIOS MOTORES RELACIONADOS AO MAL DE PARKINSON E A DOPAMINA." *Revista Uningá*, vol. 56, no. 3, Sept. 2019, pp. 95–105.

BLÁZQUEZ, Enrique; VELÁZQUEZ, Esther; HURTADO-CARNEIRO, Verã³nica; RUIZ-ALBUSAC, Juan Miguel. Insulin in the Brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and alzheimerã³s disease. *Frontiers In Endocrinology*, [S.L.], v. 5, p. 1-21, 9 out. 2014. *Frontiers Media SA*. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2014.00161>.

CALDEIRA, Miguel Antõnio Brazã³o. Proteína a-sinucleína como alvo terapêutico no tratamento da doenã³a de Parkinson. 2020. Disponível em https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/15290/1/11MKLC_PROTE%C3%8DNA%20%CE%B1-SINUCL%C3%8DNA%20COMO%20ALVO%20TERAP%C3%8AUTICO%20NO%20TRATAMENTO%20DA%20DOEN%C3%87A%20DE%20PARKINSON.pdf Acesso em 08 julho 2023.

CALABRESE, Vittorio; SANTORO, Aurelia; MONTI, Daniela; CRUPI, Rosalia; PAOLA, Rosanna di; LATTERI, Saverio; CUZZOCREA, Salvatore; ZAPPIA, Mario; GIORDANO, James; CALABRESE, Edward J.. Aging and Parkinson's Disease: inflammaging, neuroinflammation and biological remodeling as key factors in pathogenesis. *Free Radical Biology And Medicine*, [S.L.], v. 115, p. 80-91, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.379>.

CARDOSO, Francisco. "Tratamento da doenã³a de Parkinson." *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, vol. 53, Mar. 1995, pp. 1-10.

CEREDA, Emanuele; BARICHELLA, Michela; PEDROLLI, Carlo; KLERSY, Catherine; CASSANI, Erica; CACCIALANZA, Riccardo; PEZZOLI, Gianni. Diabetes and Risk of Parkinson's Disease. *Diabetes Care*, [S.L.], v. 34, n. 12, p. 2614-2623, 14 nov. 2011. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1584>.

CHEN, Jie et al. Metformin extends *C. elegans* lifespan through lysosomal pathway. *Elife*, v. 6, p. e31268, 2017.

CHEN, K. et al. Disfunã³õ de microglia e astrõcitos e principais biomarcadores baseados em neuroinflamaã³õ na doenã³a de Parkinson. *Ciãncias do cãerebro*, v. 13, n. 4, pág. 634, 2023.

CHEN, Wenqiang; CAI, Weikang; HOOVER, Benjamin; KAHN, C. Ronald. Insulin action in the brain: cell types, circuits, and diseases. *Trends In Neurosciences*, [S.L.], v. 45, n. 5, p. 384-400, maio 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2022.03.001>.

CHOW, Jasmine; RAHMAN, Joyeeta; ACHERMANN, John C.; DATTANI, Mehul T.; RAHMAN, Shamima. Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. *Nature Reviews Endocrinology*, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 92-104, 7 out. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.151>.

CHUNG, Hae Young; KIM, Dae Hyun; LEE, Eun Kyeong; CHUNG, Ki Wung; CHUNG, Sangwoon; LEE, Bonggi; SEO, Arnold Y.; CHUNG, Jae Heun; JUNG, Young Suk; IM, Eunok. Redefining Chronic Inflammation in Aging and Age-Related Diseases: proposal of the senoinflammation concept. *Aging And Disease*, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 367, 2019. *Aging and Disease*. <http://dx.doi.org/10.14336/ad.2018.0324>.

Chuproski, Ana Paula. EFEITO NEUROPROTETOR DA SUPLEMENTAã³õ COM ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 NAS ALTERAã³õES Nã³O-MOTORAS DA DOENã³A DE PARKINSON INDUZIDA PELA 6-OHDA EM RATOS. Feb. 2018. tede2.uepg.br, <http://tede2.uepg.br/jspui/handle/prefix/2709>.

COLABORADORES DO FATOR DE RISCO GBD 2017. Avaliação comparativa de risco global, regional e nacional de 84 riscos comportamentais, ambientais e ocupacionais e metabólicos ou agrupamentos de riscos para 195 países e territórios, 1990-2017: uma análise sistemática para o Global Burden of Disease Study 2017. *Lanceta*, [S.L.], v. 392, n. 10159, p. 1923-1994, 10 nov. 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6.

Costa, A. F., Flor, L. S., Campos, M. R., Oliveira, A. F. de ., Costa, M. de F. dos S., Silva, R. S. da ., Lobato, L. C. da P., & Schramm, J. M. de A.. (2017). Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. *Cadernos De Saúde Pública*, 33(2), e00197915. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00197915>

COTZIAS G. C., VAN WOERT M. H., SCHIFFER L. M. Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism. *N Engl J Med* 276:374-379. 1967

CUNHA, Deolinda Sofia Oliveira da. Associação entre a diabetes mellitus tipo 2 e doença de Parkinson. Covilhã, Portugal. 2017. Disponível em https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/8048/1/5443_10922.pdfAcesso em 08 julho 2023.

Delport, Alexandré, and Raymond Hewer. "The Amyloid Precursor Protein: A Converging Point in Alzheimer's Disease." *Molecular Neurobiology*, vol. 59, no. 7, July 2022, pp. 4501–16.

DOLATSHAHI, M. et al. Longitudinal Alterations of Alpha-Synuclein, Amyloid Beta, Total, and Phosphorylated Tau in Cerebrospinal Fluid and Correlations Between Their Changes in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, v. 9, p. 560, 2018. DOI: 10.3389/fneur.2018.00560

DU, Xiao-Yu; XIE, Xi-Xiu; LIU, Rui-Tian. The Role of α -Synuclein Oligomers in Parkinson's Disease. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 21, n. 22, p. 8645, 17 nov. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21228645>.

DUPONT, Herbert L.; SUESCUN, Jessika; JIANG, Zhi-Dong; BROWN, Eric L.; ESSIGMANN, Heather T.; ALEXANDER, Ashley S.; DUPONT, Andrew W.; IQBAL, Tehseen; UTAY, Netanya S.; NEWMARK, Michael. Fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease—A randomized repeat-dose, placebo-controlled clinical pilot study. *Frontiers In Neurology*, [S.L.], v. 14, p. 1-14, 2 mar. 2023. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2023.1104759>.

DZAMKO, N.; GECZY, C.L; HALLIDAY, G.M. Inflammation is genetically implicated in Parkinson's disease. *Neuroscience*, [S.L.], v. 302, p. 89-102, ago. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.10.028>.

ESPARZA-SALAZAR, Felipe et al. Exendin-4 for Parkinson's disease. **Brain Circulation**, v. 7, n. 1, p. 41-41, 2021.

FERRAZ, H. B. Agonistas dopaminérgicos no tratamento da Doença de Parkinson. *Revista Neurociências*, 12(4), 192–197. 2004

FERREIRA, Flávio Dias. FERREIRA, Francine Maery Dias. HELENO, Raquel Belestri. JÚNIOR, Sidney Edson Mella. Doença de Parkinson: aspectos fisiopatológicos e terapêuticos. *Revista Saúde e Pesquisa*, v. 3, n. 2, p. 221-228. 2010. Disponível em <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/1353>Acesso em 08 julho 2023.

FIORY, Francesca; PERRUOLO, Giuseppe; CIMMINO, Ilaria; CABARO, Serena; PIGNALOSA, Francesca Chiara; MIELE, Claudia; BEGUINOT, Francesco; FORMISANO, Pietro; ORIENTE, Francesco. The Relevance of Insulin Action in the Dopaminergic System. *Frontiers In Neuroscience*, [S.L.], v. 13, p. 1-16, 16 ago. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.00868>.

FRÍAS, Juan P. et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 6, p. 503-515, 2021.

GARCIA, Daniel; SHAW, Reuben J. AMPK: mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance. **Molecular cell**, v. 66, n. 6, p. 789-800, 2017.

GOLAN, David E. et al. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. ISBN: 8527715201.

GONZALEZ-FRANQUESA, Alba; PATTI, Mary-Elizabeth. Insulin Resistance and Mitochondrial Dysfunction. *Advances In Experimental Medicine And Biology*, [S.L.], p. 465-520, 2017. Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-55330-6_25.

GORECKI, Anastazja M.; PRESKEY, Leah; BAKEBERG, Megan C.; KENNA, Jade E.; GILDENHUYS, Christi; MACDOUGALL, Gabriella; DUNLOP, Sarah A.; MASTAGLIA, Frank L.; AKKARI, P. Anthony; KOENGTEN, Frank. Altered Gut Microbiome in Parkinson's Disease and the Influence of Lipopolysaccharide in a Human α -Synuclein Over-Expressing Mouse Model. *Frontiers In Neuroscience*, [S.L.], v. 13, p. 1-13, 7 ago. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.00839>.

GUO, Haitao; CALLAWAY, Justin B; TING, Jenny P-Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature Medicine*, [S.L.], v. 21, n. 7, p. 677-687, 29 jun. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3893>.

GUYTON, Arthur Clifton; HALL, John E. *Tratado de Fisiología Médica*. [S. l.]: Elsevier, 2017

HAIKAL, Caroline; CHEN, Qian-Qian; LI, Jia-Yi. Microbiome changes: an indicator of parkinson's disease?. *Translational Neurodegeneration*, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1-9, dez. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40035-019-0175-7>.

HARKAVYI, A.; RAMPERSAUD, N.; WHITTON, P. S. Neuroprotection by exendin-4 is GLP-1 receptor specific but DA D3 receptor dependent, causing altered BrdU incorporation in subventricular zone and substantia nigra. **Journal of Neurodegenerative Diseases**, v. 2013, 2013.

HUSAIN, Mansoor et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 9, p. 841-851, 2019.

JACOBSEN, Lisbeth V. et al. Liraglutide in type 2 diabetes mellitus: clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clinical pharmacokinetics*, v. 55, p. 657-672, 2016.

Jankovic J., Marsden C. D. Therapeutic strategies in Parkinson's disease. In Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorders*, 3rd. edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 191-220. 1998

JIA, Y. et al. Is metformin still the most efficacious first-line oral hypoglycaemic drug in treating type 2 diabetes? A network meta-analysis of randomized controlled trials. **Obesity Reviews**, v. 20, n. 1, p. 1-12, 2019.

KESHAVARZIAN, Ali; GREEN, Stefan J.; ENGEN, Phillip A.; VOIGT, Robin M.; NAQIB, Ankur; FORSYTH, Christopher B.; MUTLU, Ece; SHANNON, Kathleen M.. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, [S.L.], v. 30, n. 10, p. 1351-1360, 16 jul. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26307>.

- KHANG, R.; PARK, C.; SHIN, J.-H.. Dysregulation of parkin in the substantia nigra of db/db and high-fat diet mice. *Neuroscience*, [S.L.], v. 294, p. 182-192, maio 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.03.017>.
- KIM, Dong Seok et al. A new treatment strategy for Parkinson's disease through the gut-brain axis: the glucagon-like peptide-1 receptor pathway. *Cell transplantation*, v. 26, n. 9, p. 1560-1571, 2017.
- KIRIYAMA, Yoshimitsu; NOCHI, Hiromi. Role and Cytotoxicity of Amylin and Protection of Pancreatic Islet β -Cells from Amylin Cytotoxicity. *Cells*, [S.L.], v. 7, n. 8, p. 95, 6 ago. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells7080095>.
- KOMLEVA, Yulia; CHERNYKH, Anatoly; LOPATINA, Olga; GORINA, Yana; LOKTEVA, Irina; SALMINA, Alla; GOLLASCH, Maik. Inflamm-Aging and Brain Insulin Resistance: new insights and role of life-style strategies on cognitive and social determinants in aging and neurodegeneration. *Frontiers in Neuroscience*, [S.L.], v. 14, p. 1-17, 14 jan. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2020.618395>.
- KUMARI, Shilpa et al. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitors stride up the management of Parkinson's disease. *European Journal of Pharmacology*, v. 939, p. 175426, 2023.
- KUZMICH, Nikolay; SIVAK, Konstantin; CHUBAREV, Vladimir; POROZOV, Yuri; SAVATEEVA-LYUBIMOVA, Tatiana; PERI, Francesco. TLR4 Signaling Pathway Modulators as Potential Therapeutics in Inflammation and Sepsis. *Vaccines*, [S.L.], v. 5, n. 4, p. 34, 4 out. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines5040034>.
- KWON, Hyuk Sung; KOH, Seong-Ho. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration*, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-12, 26 nov. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40035-020-00221-2>
- LADEIA, Flávia Josiérica Montalvão et al. Análise do entendimento do paciente sobre programa de automonitoramento da diabetes. 2020. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/12235/10271>. Acesso em: 02 Junho. 2023
- LARSEN, S. B.; HANSS, Z.; KRÜGER, R.. The genetic architecture of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Cell And Tissue Research*, [S.L.], v. 373, n. 1, p. 21-37, 25 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00441-017-2768-8>.
- LV, Yi-Qing; YUAN, Lin; SUN, Yan; DOU, Hao-Wen; SU, Ji-Hui; HOU, Zhi-Pan; LI, Jia-Yi; LI, Wen. Long-term hyperglycemia aggravates α -synuclein aggregation and dopaminergic neuronal loss in a Parkinson's disease mouse model. *Translational Neurodegeneration*, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-16, 7 mar. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40035-022-00288-z>.
- LIDDELOW, Shane A.; GUTTENPLAN, Kevin A.; CLARKE, Laura E.; BENNETT, Frederick C.; BOHLEN, Christopher J.; SCHIRMER, Lucas; BENNETT, Mariko L.; MÜNCH, Alexandra E.; CHUNG, Won-Suk; PETERSON, Todd C.. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, [S.L.], v. 541, n. 7638, p. 481-487, jan. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature21029>.
- LIN, Tsu-Kung et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) neurotoxicity through enhancing mitophagy flux and reducing α -synuclein and oxidative stress. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 14, p. 697440, 2021.

LIU, Wei; TANG, Jianfeng. Association between diabetes mellitus and risk of Parkinson's disease: a prisma : compliant meta : analysis. *Brain And Behavior*, [S.L.], v. 11, n. 8, p. 1-6, 21 jul. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.2082>.

LI, Xuling; JAMES, Simon; LEI, Peng. Interactions Between α -Synuclein and Tau Protein: implications to neurodegenerative disorders. *Journal Of Molecular Neuroscience*, [S.L.], v. 60, n. 3, p. 298-304, 15 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12031-016-0829-1>.

LI, Hang-Yu; ZHOU, Dan-Dan; GAN, Ren-You; HUANG, Si-Yu; ZHAO, Cai-Ning; SHANG, Ao; XU, Xiao-Yu; LI, Hua-Bin. Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: a narrative review. *Nutrients*, [S.L.], v. 13, n. 9, p. 3211, 15 set. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13093211>.

LOFFREDO, Lorenzo; ETTORRE, Evaristo; ZICARI, Anna Maria; INGHILLERI, Maurizio; NOCELLA, Cristina; PERRI, Ludovica; SPALICE, Alberto; FOSSATI, Chiara; LUCIA, Maria Caterina de; PIGOZZI, Fabio. Oxidative Stress and Gut-Derived Lipopolysaccharides in Neurodegenerative Disease: role of nox2. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, [S.L.], v. 2020, p. 1-7, 1 fev. 2020. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/8630275>.

LYNCH, Marina A.. Can the emerging field of immunometabolism provide insights into neuroinflammation? *Progress In Neurobiology*, [S.L.], v. 184, p. 101719, jan. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101719>.

LYRA, R., Oliveira, M., Lins, D., & Cavalcanti, N.. (2006). Prevenção do diabetes mellitus tipo 2. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia*, 50(2), 239–249. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200010>

MACDONALD, Ruby; BARNES, Katy; HASTINGS, Christopher; MORTIBOYS, Heather. Mitochondrial abnormalities in Parkinson's disease and Alzheimer's disease: can mitochondria be targeted therapeutically?. *Biochemical Society Transactions*, [S.L.], v. 46, n. 4, p. 891-909, 19 jul. 2018. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/bst20170501>.

MAKRILAKIS, Konstantinos. The role of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of type 2 diabetes mellitus: when to select, what to expect. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 15, p. 2720, 2019.

MARTINEZ-VALBUENA, Ivan; AMAT-VILLEGAS, Irene; VALENTI-AZCARATE, Rafael; CARMONA-ABELLAN, Maria del Mar; MARCILLA, Irene; TUÑON, Maria-Teresa; LUQUIN, Maria-Rosario. Interaction of amyloidogenic proteins in pancreatic β cells from subjects with synucleinopathies. *Acta Neuropathologica*, [S.L.], v. 135, n. 6, p. 877-886, 13 mar. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-018-1832-0>.

MARTINS, Milton de Arruda (ed.). *Manual do Residente de Clínica Médica*. 2º. ed. [S. l.]: Manole, 2017

MATHIESEN, David S.; LUND, Asger; VILSBØLL, Tina; KNOP, Filip K.; BAGGER, Jonatan I.. Amylin and Calcitonin: potential therapeutic strategies to reduce body weight and liver fat. *Frontiers In Endocrinology*, [S.L.], v. 11, p. 1-11, 8 jan. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.617400>.

MAYER, Emeran A.; NANCE, Karina; CHEN, Shelley. The Gut–Brain Axis. *Annual Review Of Medicine*, [S.L.], v. 73, n. 1, p. 439-453, 27 jan. 2022. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-med-042320-014032>.

- MELO, Luciano Magalhães, et al. "Declínio cognitivo e demência associados à doença de Parkinson: características clínicas e tratamento." *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, vol. 34, 2007, pp. 176–83.
- MENDES, Thiago Bosco; DIEHL, Leandro Arthur. *Clínica Médica: Endocrinologia*. [S. l.]: Medcel, 2019.
- MENDONÇA, I. P. et al. Neurobiological findings underlying depressive behavior in Parkinson's disease: A review. *International immunopharmacology*, v. 83, n. 106434, p. 106434, 2020.
- MIETLICKI-BAASE, Elizabeth G; REINER, David J; CONE, Jackson J; OLIVOS, Diana R; MCGRATH, Lauren e; ZIMMER, Derek J; ROITMAN, Mitchell F; HAYES, Matthew R. Amylin Modulates the Mesolimbic Dopamine System to Control Energy Balance. *Neuropsychopharmacology*, [S.L.], v. 40, n. 2, p. 372-385, 18 jul. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2014.180>.
- MURALEEDHARAN, Ranjithmenon; DASGUPTA, Biplab. AMPK in the brain: its roles in glucose and neural metabolism. *The FEBS Journal*, v. 289, n. 8, p. 2247-2262, 2022.
- NGUYEN, Phuong H.; RAMAMOORTHY, Ayyalusamy; SAHOO, Bikash R.; ZHENG, Jie; FALLER, Peter; STRAUB, John E.; DOMINGUEZ, Laura; SHEA, Joan-Emma; DOKHOLYAN, Nikolay V.; SIMONE, Alfonso de. Amyloid Oligomers: a joint experimental/computational perspective on alzheimer's disease, parkinson's disease, type ii diabetes, and amyotrophic lateral sclerosis. *Chemical Reviews*, [S.L.], v. 121, n. 4, p. 2545-2647, 5 fev. 2021. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01122>.
- OLIVEIRA, E. C. D. de; GUIMARÃES, L. M. K. .; DIAS, D. de A. M. Intestinal microbiota changes in type 2 Diabetes mellitus patients, known impacts and future perspectives . *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 11, n. 8, p. e48311831257, 2022.
- O'NEILL, Christina M.; LU, Christine; CORBIN, Kathryn L.; SHARMA, Poonam R.; DULA, Stacey B.; CARTER, Jeffrey D.; RAMADAN, James W.; XIN, Wenjun; LEE, Jae K.; NUNEMAKER, Craig S.. Circulating Levels of IL-1B+IL-6 Cause ER Stress and Dysfunction in Islets From Prediabetic Male Mice. *Endocrinology*, [S.L.], v. 154, n. 9, p. 3077-3088, 8 jul. 2013. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2012-2138>.
- ORIÁ, Reinaldo Barreto; BRITO, Gerly Anne de Castro (org.). *Sistema Digestório: Integração básico-clínica*. 1ª. ed. [S. l.]: Blucher Open Access, 2016
- PANG, Shirley Yin-Yu, et al. "The Interplay of Aging, Genetics and Environmental Factors in the Pathogenesis of Parkinson's Disease." *Translational Neurodegeneration*, vol. 8, no. 1, Aug. 2019, p. 23.
- PABLO-FERNÁNDEZ, Eduardo de; COURTNEY, Robert; ROCKLIFFE, Alice; GENTLEMAN, Steve; HOLTON, Janice L.; WARNER, Thomas T.. Faster disease progression in Parkinson's disease with type 2 diabetes is not associated with increased α -synuclein, tau, amyloid- β or vascular pathology. *Neuropathology And Applied Neurobiology*, [S.L.], v. 47, n. 7, p. 1080-1091, 19 maio 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/nan.12728>.
- PICCININ, Elena; SARDANELLI, Anna Maria; SEIBEL, Peter; MOSCHETTA, Antonio; COCCO, Tiziana; VILLANI, Gaetano. PGC-1s in the Spotlight with Parkinson's Disease. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 22, n. 7, p. 3487, 28 mar. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22073487>.

PRANGE, Stéphane; KLINGER, Hélène; LAURENCIN, Chloé; DANAILA, Teodor; THOBOIS, Stéphane. Depression in Patients with Parkinson's Disease: current understanding of its neurobiology and implications for treatment. *Drugs & Aging*, [S.L.], v. 39, n. 6, p. 417-439, jun. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40266-022-00942-1>.

PRASAD, E. Maruthi; HUNG, Shih-Ya. Behavioral Tests in Neurotoxin-Induced Animal Models of Parkinson's Disease. *Antioxidants*, [S.L.], v. 9, n. 10, p. 1007, 16 out. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antiox9101007>.

RAJCHGOT, Trevor; THOMAS, Sini Christine; WANG, Jo-Chiao; AHMADI, Maryam; BALOOD, Mohammad; CROSSON, Théo; DIAS, Jenny Pena; COUTURE, Réjean; CLAING, Audrey; TALBOT, Sébastien. Neurons and Microglia; A Sickly-Sweet Duo in Diabetic Pain Neuropathy. *Frontiers In Neuroscience*, [S.L.], v. 13, p. 1-17, 31 jan. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.00025>.

RAMALINGAM, Mahesh; KIM, Sung-Jin. The role of insulin against hydrogen peroxide-induced oxidative damages in differentiated SH-SY5Y cells. *Journal Of Receptors And Signal Transduction*, [S.L.], v. 34, n. 3, p. 212-220, 24 jan. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/10799893.2013.876043>.

RHEE, Sang Youl; HAN, Kyung-Do; KWON, Hyemi; PARK, Se-Eun; PARK, Yong-Gyu; KIM, Yang-Hyun; YOO, Soon-Jip; RHEE, Eun-Jung; LEE, Won-Young. Association Between Glycemic Status and the Risk of Parkinson Disease: a nationwide population-based study. *Diabetes Care*, [S.L.], v. 43, n. 9, p. 2169-2175, 1 jul. 2020. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc19-0760>.

RIETDIJK, Carmen D.; PEREZ-PARDO, Paula; GARSSSEN, Johan; VAN WEZEL, Richard J. A.; KRANEVELD, Aletta D.. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease. *Frontiers In Neurology*, [S.L.], v. 8, p. 1-9, 13 fev. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2017.00037>.

RINNINELLA, Emanuele; RAOUL, Pauline; CINTONI, Marco; FRANCESCHI, Francesco; MIGGIANO, Giacinto; GASBARRINI, Antonio; MELE, Maria. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 14, 10 jan. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms7010014>.

RODBARD, Helena W. et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes care*, v. 42, n. 12, p. 2272-2281, 2019.

ROWLAND, Ian; GIBSON, Glenn; HEINKEN, Almut; SCOTT, Karen; SWANN, Jonathan; THIELE, Ines; TUOHY, Kieran. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European Journal Of Nutrition*, [S.L.], v. 57, n. 1, p. 1-24, 9 abr. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>.

SAEWANEE, Nada et al. Neuroprotective effect of metformin on dopaminergic neurodegeneration and α -synuclein aggregation in *C. elegans* model of Parkinson's disease. *Neuroscience research*, v. 162, p. 13-21, 2021.

SALES, P. C. S. L.; SOUSA NETO, A. V. de.; COSTA, L. A.; FONSECA, M. de M. V. da.; MENDONÇA, G. de S.; ARAÚJO, L. V. de.; ARAÚJO, V. S. C.; CARDOSO, A. M. S.; JORDÃO, P. V. de. SOUSA.; ARAÚJO, B. D.; FILHO, C. P. de S.; TEIXEIRA, L. R.; FERREIRA, J. G. de O. R.; PACHECO, R. C.; BASTOS, A. P. S.; CARDOSO, B. E. M.; ARAÚJO, L. S. F. de.; LIMA, B. S.; PIRES, V. S.; SOUZA, L. K. M. de. Correlação entre a alteração da microbiota gastrointestinal com o surgimento e complicações na doença de Parkinson: papel de citocinas inflamatórias no eixo bidirecional intestino-cérebro. *Reseach, Society and Development*, v.10, n. 2, 2021. Disponível em <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i2.12788>. Acesso em 08 julho 2023.

SARTORIUS, Norman. Depression and diabetes. *Dialogues In Clinical Neuroscience*, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 47-52, 31 mar. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.31887/dncs.2018.20.1/nsartorius>.

SHANNON, K. M. et al. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's Disease? Evidence from 3 cases: Is Alpha-Synuclein a Biomarker for Premotor PD? *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, v. 27, n. 6, p. 716–719, 2012.

Silva, C. I. A. ., Ferreira, C. B. A. ., Facundes, J. M. M. ., Evangelista, L. C. C. ., Lima, L. C. A. ., Moraes, M. C. M. ., Reis, L. F. A. dos. (2021). ASSOCIAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E A DOENÇA DE PARKINSON. *Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação*, 7(11), 503–513.

SILVA, Caroline Felix. AZEVEDO, Gaziele Estevo. TAKETANI, Natalia Franco. Microbiota intestinal relacionada a doença de Parkinson. *Revista Ensaios Pioneiros*. 2021. Disponível em <https://doi.org/10.24933/rep.v5i1.235> Acesso em 08 julho 2023.

SILVA, Ana Clara Da Costa, et al. “A Resistência à Insulina No Desenvolvimento Da Doença de Alzheimer: Uma Revisão Narrativa.” *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, vol. 15, no. 1, Jan. 2022, p. e9300.

SINGHAL, Gaurav; JAEHNE, Emily J.; CORRIGAN, Frances; TOBEN, Catherine; BAUNE, Bernhard T.. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review. *Frontiers In Neuroscience*, [S.L.], v. 8, p. 1-13, 7 out. 2014. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2014.00315>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. O Que é Diabetes?. [S. l.], 2019. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/oque-e-diabetes>>. Acesso em: 12 jun. 2023.

Song, Zhengyu, et al. “Prevalence of Parkinson's Disease in Adults Aged 65 Years and Older in China: A Multicenter Population-Based Survey.” *Neuroepidemiology*, vol. 56, no. 1, Nov. 2021, pp. 50–58.

SOUZA, Edlene Ribeiro Prudêncio de. Efeito de compostos fenólicos e probióticos em modelos parkinsoniano de *saccharomycescerevisiae*. Rio de Janeiro/RJ. 2021. Disponível em: <https://tede.ufrj.br/jspui/bitstream/jspui/6449/2/2021%20-%20Edlene%20Ribeiro%20Prud%20C3%AAncio%20de%20Souza.pdf> Acesso em 08 julho 2023.

SUZUKI, Keisuke; MIYAMOTO, Masayuki; MIYAMOTO, Tomoyuki; HIRATA, Koichi. Sleep and autonomic function: sleep related breathing disorders in parkinson's disease and related disorders. *Rinsho Shinkeigaku*, [S.L.], v. 54, n. 12, p. 1041-1043, 2014. Societas Neurologica Japonica. <http://dx.doi.org/10.5692/clinicalneuro.54.1041>.

SWANSON, Karen V.; DENG, Meng; TING, Jenny P.-Y.. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nature Reviews Immunology*, [S.L.], v. 19, n. 8, p. 477-489, 29 abr. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>.

TANG, Yu; LE, Weidong. Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*, [S.L.], v. 53, n. 2, p. 1181-1194, 20 jan. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-014-9070-5>.

VAMANU, Emanuel; RAI, Sachchida Nand. The Link between Obesity, Microbiota Dysbiosis, and Neurodegenerative Pathogenesis. *Diseases*, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 45, 23 jun. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/diseases9030045>.

VIEIRA, Roberta. CHACON, Lourenço. A doença de Parkinson. 2015. Disponível em <https://books.scielo.org/id/ncvg5/pdf/vieira-9788579836640-02.pdf> Acesso em 08 julho 2023

WANG, Vicki et al. Sustained release GLP-1 Agonist PT320 delays disease progression in a mouse model of Parkinson's disease. **ACS Pharmacology & Translational Science**, v. 4, n. 2, p. 858-869, 2021.

WILLIAMS, Gregory P; SCHONHOFF, Aubrey M; JURKUVENAITÉ, Asta; GALLUPS, Nicole J; STANDAERT, David G; HARMS, Ashley s. CD4 T cells mediate brain inflammation and neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain*, [S.L.], v. 144, n. 7, p. 2047-2059, 11 mar. 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awab103>.

WITOELAR, A. et al. Genome-wide Pleiotropy Between Parkinson Disease and Autoimmune Diseases. *JAMA Neurol.*, v. 74, n. 7, p. 780-792, jul. 2017. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.0469.

WONG, Yvette C.; KRAINIC, Dimitri. α -synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies. **Nature medicine**, v. 23, n. 2, p. 1-13, 2017.

XXXX, Sandeep; AHMAD, Mir Hilal; RANI, Linchi; MONDAL, Amal Chandra. Convergent Molecular Pathways in Type 2 Diabetes Mellitus and Parkinson's Disease: insights into mechanisms and pathological consequences. **Molecular Neurobiology**, [S.L.], v. 59, n. 7, p. 4466-4487, 16 maio 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-022-02867-7>.

YANG, Dongming; ZHAO, Deming; SHAH, Syed Zahid Ali; WU, Wei; LAI, Mengyu; ZHANG, Xixi; LI, Jie; GUAN, Zhiling; ZHAO, Huaifen; LI, Wen. The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Frontiers In Neurology*, [S.L.], v. 10, p. 1-13, 6 nov. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.01155>.

YU, Haiyang; SUN, Tong; HE, Xin; WANG, Zhen; ZHAO, Kaidong; AN, Jing; WEN, Lulu; LI, Jia-Yi; LI, Wen; FENG, Juan. Association between Parkinson's Disease and Diabetes Mellitus: from epidemiology, pathophysiology and prevention to treatment. *Aging And Disease*, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 1591, 2022. *Aging and Disease*. <http://dx.doi.org/10.14336/ad.2022.0325>.

YU, Je-Wook; LEE, Myung-Shik. Mitochondria and the NLRP3 inflammasome: physiological and pathological relevance. *Archives Of Pharmacal Research*, [S.L.], v. 39, n. 11, p. 1503-1518, 7 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12272-016-0827-4>.

YUE, Xuejing; LI, Hehua; YAN, Haiqing; ZHANG, Ping; CHANG, Li; LI, Tong. Risk of Parkinson Disease in Diabetes Mellitus. *Medicine*, [S.L.], v. 95, n. 18, p. 1-8, maio 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000003549>.

YUN, Seung Pil; KAM, Tae-In; PANICKER, Nikhil; KIM, Sangmin; OH, Yumin; PARK, Jong-Sung; KWON, Seung-Hwan; PARK, Yong Joo; KARUPPAGOUNDER, Senthilkumar S.; PARK, Hyejin. Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease. *Nature Medicine*, [S.L.], v. 24, n. 7, p. 931-938, 11 jun. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0051-5>.

ZAKY, Amgad; GLASTRAS, Sarah J.; WONG, May Y. W.; POLLOCK, Carol A.; SAAD, Sonia. The Role of the Gut Microbiome in Diabetes and Obesity-Related Kidney Disease. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 22, n. 17, p. 9641, 6 set. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22179641>.

ZHANG, Liping, et al. "Neuroprotective Effects of the Novel GLP-1 Long Acting Analogue Semaglutide in the MPTP Parkinson's Disease Mouse Model." *Neuropeptides*, vol. 71, Oct. 2018, pp. 70–80.

ZHAO, Min et al. Neuro-protective role of metformin in patients with acute stroke and type 2 diabetes mellitus via AMPK/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway and oxidative stress. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 25, p. 2186, 2019.

ZHAO, Zhe; NING, Jingwen; BAO, Xiu-Qi; SHANG, Meiyu; MA, Jingwei; LI, Gen; ZHANG, Dan. Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis. *Microbiome*, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-27, 17 nov. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40168-021-01107-9>.