



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Carolina Simão Rodrigues

Relatórios de Estágio sob orientação do Dr. Tobias Silva e Dra. Sandra Carramanho e Monografia intitulada “Type 3 Diabetes in the intersection between Type 2 Diabetes and Alzheimer’s Disease” sob orientação da Professora Doutora Cátia Filipa Lourenço Marques, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Carolina Simão Rodrigues

Relatórios de Estágio sob orientação do Dr. Tobias Silva e Dra. Sandra Carramanho e Monografia intitulada “Type 3 Diabetes in the intersection between Type 2 Diabetes and Alzheimer’s Disease” sob orientação da Professora Doutora Cátia Filipa Lourenço Marques, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho 2023

DECLARAÇÃO

Eu, Carolina Simão Rodrigues, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017265483, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Type 3 Diabetes in the intersection between Type 2 Diabetes and Alzheimer’s Disease” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de julho de 2023.

Carolina Simão Rodrigues

(Carolina Simão Rodrigues)

Agradecimentos

Ao Dr. Tobias Silva pela boa orientação e por todo cuidado prestados na Bluepharma.

À Dra. Sandra Carramanho e a todos os colegas da Farmácia do Fórum pela integração, pelos ensinamentos e pela oportunidade de crescer profissionalmente com uma grande equipa.

À Professora Doutora Cátia Marques pela constante disponibilidade, auxílio e paciência durante a escrita desta monografia.

À Phartuna – Tuna de Farmácia de Coimbra pelos convívios, amizades e memórias que levo num lugar especial do meu coração.

Aos meus afilhados e padrinhos por fazerem de Coimbra casa, pelo constante apoio e por acreditarem em mim sempre.

Aos amigos que já são família por estarem sempre presentes em todos os momentos e pela certeza de que serão para a vida toda.

Ao Gustavo pelo carinho, apoio e compreensão constantes, por ser o meu porto seguro e companheiro de todas as horas.

Por fim, mas não menos importante, um especial obrigado à minha família por ser a minha base mais sólida, por me darem a oportunidade de seguir o meu sonho e por nunca deixarem de acreditar que sou capaz de chegar onde quiser.

Obrigada, a todos, por tornarem Coimbra ainda mais especial.

“Peço-te Coimbra que me guardes,
Que me abrace, que me leves, que embarques,
Na canção da despedida, pois a ti te levo p’rá vida.”

Balada de despedida do 5º ano Farmacêutico 16/17.

Phartuna

ÍNDICE

PARTE I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas	7
1. Introdução	8
2. Farmácia do Fórum	10
3. Análise SWOT	10
3.1. Pontos Fortes (Strengths)	10
• Localização e Horário de Funcionamento.....	10
• Planeamento do estágio.....	11
• Gestão de <i>Stock</i>	11
• <i>Robot BD ROWATM VMAX e CashGuard</i>	11
• Formação Contínua.....	12
3.2. Pontos Fracos (Weaknesses)	12
• Medições de glicémia e colesterol.....	12
3.3. Oportunidades (Opportunities)	13
• PIM.....	13
• Preparação de manipulados	13
• Acompanhamento de administração de injetáveis	13
• Aconselhamento dermocosmético.....	13
3.4. Ameaças (Threats)	14
• Medicamentos esgotados.....	14
4. Considerações Finais	14
5. Bibliografia	15
Anexos	16

PARTE II: Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Abreviaturas	19
1. Introdução	20
2. Bluepharma Indústria Farmacêutica, SA	20
2.1. Enquadramento da Bluepharma e Apresentação Geral do Departamento de Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento do Produto ..	20
2.1.1. Apresentação da Bluepharma	20
2.1.2. Apresentação Geral do Departamento de Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento do Produto.....	21
3. Análise SWOT	22
3.1. Pontos Fortes (Strengths)	22
• Acolhimento e Integração do Estagiário na Empresa.....	22
• Cedência de Equipamento	23
• Desenvolvimento de Competências ao Nível da Língua Inglesa.....	23
• Única estagiária no departamento	23
• Contacto com Bases de Dados Relevantes	23
• Valorização do estagiário	24

3.2. Pontos Fracos (Weaknesses)	24
• Visão reduzida da IF	24
• Duração do Estágio	24
3.3. Oportunidades (Opportunities)	24
• Teletrabalho	24
• Formações	25
3.4. Ameaças (Threats)	25
• Estágio não creditado	25
4. Considerações Finais	26
5. Bibliografia	27

PARTE III: “Type 3 Diabetes in the intersection between Type 2 Diabetes and Alzheimer’s Disease”

Abstract	29
Resumo	30
Abbreviations	31
1. Introduction	33
2. Type 2 Diabetes mellitus (T2DM)	34
2.1. Definition and risk factors	34
2.2. Cognitive decline on T2DM.....	37
3. Alzheimer’s disease (AD)	38
3.1. Definition and Clinical Manifestation	38
3.2. Histopathological features	39
3.3. Risk Factors.....	40
4. Relation between T2DM and AD: “Type 3 Diabetes Mellitus”	41
4.1. “Type 3 Diabetes Mellitus”	41
4.2. Role of insulin signaling in the brain.....	41
4.3. Diabetic brain.....	43
4.3.1. Brain insulin resistance.....	43
4.3.2. Hyperglycemia, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress..	44
5. T3DM: Perspectives of treatments	47
5.1. Insulin	48
5.2. Metformin.....	49
6. Conclusion	50
7. References	51

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia do Fórum



Sob orientação da Dra. Sandra Carramanho

Abreviaturas

CDOF – Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos

EC – Estágio Curricular

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PIM – Preparação Individual da Medicação

PVF – Preço de Venda à Farmácia

PVP – Preço de Venda ao Público

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

Os alunos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) têm que completar um programa de formação que engloba aulas práticas e teóricas para obterem o título de Farmacêuticos. Este tem uma duração de cinco anos e abrange diversos campos do conhecimento relacionados às ciências farmacêuticas. Durante este período, os estudantes adquirem habilidades e conhecimentos necessários para exercer a profissão com competência e responsabilidade. No final do programa, é exigida a realização de um estágio em farmácia comunitária, onde os alunos têm a oportunidade de aplicar conhecimentos e adquirir experiência no atendimento aos doentes [1]. É uma etapa fundamental na formação do farmacêutico, proporcionando-lhe um ambiente real de trabalho e preparando-o para os desafios da profissão [2].

A Farmácia Comunitária assume uma posição de destaque na sociedade contemporânea, desempenhando um papel de extrema relevância nos desafios relacionados à saúde. É um espaço de promoção do bem-estar, assumindo a vanguarda no aconselhamento, identificação de grupos de risco e apoio ao tratamento dos pacientes [3].

Em regiões rurais de Portugal, onde a densidade populacional é baixa, as farmácias desempenham um papel crucial, pois são a única instituição capaz de fornecer serviços de cuidados de saúde à população, sendo, portanto, a mais rápida e mais viável. Essa função evita visitas desnecessárias a unidades de cuidados primários e hospitais, proporcionando atendimento adequado e reduzindo a sobrecarga do sistema de saúde [4].

A Farmácia comunitária tem uma ligação essencial com o Serviço Nacional de Saúde (SNS), com o objetivo de assegurar "o acesso a medicamentos e a igualdade na prestação de cuidados de saúde de qualidade a todos os cidadãos, independentemente da sua localização geográfica." Desta forma desempenha um papel fundamental na promoção da equidade e na garantia de que todos tenham acesso aos serviços farmacêuticos necessários, independentemente do local onde estejam [4].

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde, possui um elevado nível de qualificação para desempenhar diversas atividades. Entre elas, destaca-se a habilidade de estabelecer relações multidisciplinares com os pacientes, sendo que a prestação de serviços farmacoterapêuticos centrados no paciente e no seu bem-estar é uma das principais prioridades. Esta abordagem é descrita no Artigo 10º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos (CDOF) de 2020, destacando o compromisso ético dos farmacêuticos em colocar o doente no centro da sua prática profissional [5].

2. Farmácia do Fórum

A Farmácia do Fórum, que tem como Diretora Técnica a Dra. Laura Coelho, é uma “farmácia de *shopping*” situada no Centro Comercial Fórum Coimbra. Devido à sua localização, tem um público extremamente diversificado, sendo que os serviços procurados variam de acordo com as diferentes épocas do ano.

A farmácia oferece uma larga gama de serviços, tais como a administração de vacinas e medicamentos injetáveis, preparação de medicamentos manipulados, preparação individual da medicação (PIM), recolha de medicamentos através da VALORMED, medição de glicémia, pressão arterial e colesterol. Também tem disponível ao público, de forma pontual, consultas de podologia, nutrição clínica e dias de aconselhamento dermocosmético.

De forma a fazer face à grande procura por parte dos utentes, a farmácia dispõe de uma grande sala de atendimento com múltiplos balcões, permitindo atendimentos rápidos, próprios de um ambiente de *shopping*. Adicionalmente, a existência de lineares com múltiplas marcas para as demais indicações terapêuticas e cuidados de saúde, juntamente com os grandes *stocks* dos mais variados medicamentos, permite à Farmácia do Fórum satisfazer os utentes que, estando de passagem, procuram produtos que não conseguem encontrar noutras farmácias.

Este relatório tem como finalidade a realização de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) que analisa o estágio realizado na Farmácia do Fórum, de 3 de abril a 1 de julho de 2023, contabilizando um total de 670 horas, sob a orientação da Dra. Sandra Carramanho.

3. Análise SWOT

Pontos Fortes (*Strengths*)

- Localização e Horário de Funcionamento;
- Planeamento do estágio;
- Gestão de *Stock*;
- *Robot BD ROWATM VMAX* e *CashGuard*;
- Formação Contínua.

Pontos Fracos (*Weaknesses*)

- Medições de glicémia e colesterol.

Oportunidades (*Opportunities*)

- PIM;
- Preparação de manipulados;
- Acompanhamento de administração de injetáveis;
- Aconselhamento dermocosmético.

Ameaças (*Threats*)

- Medicamentos esgotados.

3.1. Pontos Fortes (*Strengths*)

- Localização e Horário de Funcionamento

Como já referido anteriormente, a farmácia onde decorreu o EC (Estágio Curricular) localiza-se num centro comercial e funciona das 8h às 24h. Devido à sua localização e horário de funcionamento, a farmácia recebe uma grande variedade de doentes.

A realidade dos dias úteis é diferente da realidade dos fim-de-semana. Nos dias úteis, pela manhã, a maioria dos atendimentos são de doentes fidelizados na farmácia, geralmente idosos. Ao longo do dia surge uma população mais ativa, o que torna os atendimentos mais rápidos. No fim do dia, devido ao horário de funcionamento da farmácia, aparecem atendimentos de doentes vindos das urgências.

Durante o fim-de-semana, a população que procura a farmácia é muito mais diversificada do que nos dias úteis, sendo, essencialmente, pessoas que estão de passagem por Coimbra. Nestes atendimentos, torna-se mais evidente a impaciência das pessoas, muito devido à dificuldade da dispensa de medicamentos por falta de histórico em ficha de utente. Considero ser este um ponto forte, pois a população diversificada que passa nesta farmácia

permitiu-me entrar em contacto com pessoas que possuem características muito distintas, o que me ajudou no desenvolvimento das minhas capacidades de receção e atendimento ao público.

- Planeamento do Estágio

O EC requer um planeamento cuidado com metas e objetivos definidos. Considero que este foi um ponto forte, pois o planeamento elaborado pela Dra. Sandra Carramanho permitiu-me uma fácil adaptação. O EC começou no *backoffice*, com a receção de encomendas e gestão de *stock*. Após completa independência em *backoffice*, houve uma gradual adaptação ao balcão, com a observação dos atendimentos realizados pelos colegas, passando, posteriormente, para atendimentos realizados por mim e acompanhada da minha orientadora, até completa autonomia. A independência no trabalho ao balcão foi crescendo consoante eu fui aumentando o meu conforto e confiança na realização dos atendimentos.

- Gestão de Stock

A gestão de *stock* desempenha um papel crucial na farmácia - inicia-se com a realização de encomendas, onde é necessário observar as saídas de medicamentos da farmácia para se gerar um número que satisfaça este requisito, seguido da análise de armazenistas com as melhores condições.

Após a encomenda e a sua chegada à farmácia, é necessário realizar a receção desta no sistema operativo SIFARMA 2000[®], onde são verificados os seguintes dados: validade dos produtos, preço de venda à farmácia (PVF), preço de venda ao público (PVP) e quantidades enviadas pelo fornecedor. Na receção de encomendas houve um cuidado redobrado, uma vez que ocorreu uma massiva alteração no PVP, sendo necessário confirmar, sempre, o preço visível na caixa e o que consta no sistema. Foi fulcral garantir que os PVP estivessem em conformidade com as aprovações do INFARMED.

Por fim, inicia-se o armazenamento dos medicamentos - a Farmácia do Fórum tem um *robot*, no local onde são armazenados a maioria dos medicamentos. Os excessos têm um local próprio para serem armazenados - são arrumados consoante as validades para o funcionamento do princípio “*first in first out*”.

- Robot BD ROWATM VMAX e CashGuard

A progressão tecnológica das últimas décadas traz a capacidade de inovação de várias áreas, sendo a farmácia de oficina uma delas. A farmácia onde decorreu o EC dispõe de um robot, BD ROWATM VMAX, para o armazenamento dos medicamentos e dispensa dos

mesmos quando solicitado a partir do balcão de atendimento. Este robot facilita os atendimentos na medida em que a dispensa dos medicamentos é muito mais rápida, uma vez que não é necessário estar à procura deles nas gavetas. Segue o princípio “*first in first out*” pois tem um leitor do código *matrix* e assume automaticamente a validade do produto, sendo dispensados primeiro os que têm validade mais curta.

O *CashGuard* é um sistema automatizado de gestão financeira, que faz o pagamento automático. É uma mais-valia na farmácia, no sentido em que proporciona uma enorme poupança de tempo em fazer o troco - o equipamento realiza o cálculo e dá o troco automaticamente. Para além da poupança de tempo, também minimiza a margem de erro nos trocos e facilita a contagem do dinheiro, no final do dia.

- Formação Contínua

Devido ao rápido crescimento e constante evolução do setor farmacêutico, é importante que os farmacêuticos se mantenham a par das novas tendências, de modo a prestarem o melhor e mais completo serviço possível.

Durante o EC, tive a oportunidade de assistir a inúmeras formações que me ajudaram a adquirir uma maior confiança durante o aconselhamento no balcão. Estas formações foram, na sua maioria, sobre dermocosmética, mas tive também oportunidade de assistir a formações acerca de analgésicos tópicos, suplementação alimentar e infeções fúngicas vaginais.

3.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

- Medições de glicémia e colesterol

As medições de glicémia e colesterol são serviços com elevada importância no acompanhamento de doentes com certas patologias ou doentes que, ainda que não tenham sido diagnosticados, querem fazer uma avaliação a esses parâmetros.

Durante o percurso no MICF, não há nenhuma unidade curricular que prepare os alunos para a realização desta tarefa. Contornei esta falha com a frequência de um curso na Fundação Portuguesa de Cardiologia, em 2019. No entanto, devido à baixa procura deste serviço por parte da população, considero que foi um ponto fraco, na medida em que não tive oportunidade de ganhar mais experiência nesta área.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

- PIM

O farmacêutico tem como responsabilidade garantir a correta e segura toma dos medicamentos dispensados à população. No serviço de PIM, o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas orais, de acordo com a posologia indicada pelo médico, numa caixa com vários compartimentos [6].

Durante o EC, tive a oportunidade de, inicialmente, assistir à preparação do PIM por um dos farmacêuticos responsáveis por este serviço, e posteriormente, fazer a preparação de um PIM, sempre com a supervisão de um farmacêutico credenciado.

- Preparação de manipulados

Devido ao progresso da Indústria Farmacêutica, a preparação de medicamentos manipulados tem vindo a diminuir em farmácia de oficina. Felizmente, a farmácia onde decorreu o EC ainda produz medicamentos manipulados em grande volume.

Tive a oportunidade de assistir à preparação de vários medicamentos manipulados, como Cápsulas de Minoxidil e uma Pomada de Enxofre, o que enriqueceu a minha experiência.

- Acompanhamento de administração de injetáveis

A administração de injetáveis é um setor da área farmacêutica que, infelizmente, não proporciona muito contacto durante o percurso no MICF, exceto na unidade curricular opcional de vacinas.

A farmácia tem um papel fulcral na administração de injetáveis para doentes que não conseguem vaga no centro de saúde, tornando-se assim um complemento do SNS. A farmácia onde decorreu o EC dispõe de vários farmacêuticos treinados para a administração de injetáveis, sendo possível fazer a sua administração, tanto em dias úteis, como em fins-de-semana e feriados. Considero que esta foi uma experiência que enriqueceu bastante a minha formação académica.

- Aconselhamento dermocosmético

Na farmácia onde decorreu o EC, o aconselhamento dermocosmético teve um papel importante devido à grande procura por parte da população. Sendo uma farmácia de shopping, a maioria das pessoas procura este tipo de aconselhamento, o que faz com que a farmácia tenha uma grande oferta neste setor.

Considero que a oportunidade de realizar o aconselhamento dermocosmético e o contacto com todas as marcas que a farmácia dispõe me ajudou a consolidar todo o conhecimento adquirido na unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética.

3.4. Ameaças (*Threats*)

- Medicamentos Esgotados

Atualmente, as farmácias deparam-se diariamente com uma enorme quantidade de medicamentos esgotados. Esta situação limita o acesso dos doentes a medicamentos que necessitam de tomar, o que é um risco para a saúde dos mesmos. Nestas situações, os doentes são normalmente orientados pelos médicos responsáveis para uma medicação equivalente, de forma a não haver agravação do quadro clínico. Durante o EC, deparei-me com uma grande variedade de medicamentos esgotados, o que dificultou, um pouco, os atendimentos, na medida em que nem todos os doentes são recetivos à troca de medicação, com receio de que o efeito não seja o mesmo. Considero que esta foi uma grande ameaça, pois a relação farmacêutico-doente foi prejudicada.

4. Considerações Finais

Os farmacêuticos de farmácia comunitária estão na primeira linha de apoio ao doente e a realização deste EC é fulcral para uma formação mais consolidada dos alunos.

Após a realização deste EC, a minha consideração por todos os farmacêuticos comunitários tornou-se ainda maior, uma vez que ainda são, muitas vezes, julgados como simples vendedores de medicamentos. O trabalho do farmacêutico comunitário vai mais além do que a mera dispensa de medicamentos - este esforça-se por passar os seus conhecimentos à população para que os medicamentos sejam usados de forma racional, bem como por esclarecer todas as dúvidas que possam surgir nas várias vertentes. É essencial que os farmacêuticos sejam os primeiros a mitigar este estigma, adotando um discurso e uma postura que faça com que as pessoas percebam a verdadeira importância destes na sociedade.

Terminei este EC com um sentimento positivo, muito devido ao acolhimento de toda a equipa e o cuidado que tiveram na minha formação. Um agradecimento especial à minha orientadora, Dra. Sandra Carramanho, pela calorosa receção, por toda a dedicação ao longo do estágio e por me ter ajudado a crescer como futura farmacêutica.

5. Bibliografia

1. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO - Diretiva 2013/55/UE, de 20 de novembro de 2013. [Consultado a 8 de abril 2023]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055>
2. FACULDADE DE FARMÁCIA - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas - Estágio Curricular. [Consultado a 8 de abril 2023] Disponível em: https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/86966/20001/20202021?common_core=true&type=ram&id=1172
3. Contributo da farmácia para a saúde dos cidadãos, Livro Branco do EPF, março (2015).
4. Farmácia Comunitária, Ordem dos Farmacêuticos [Consultado a 13 de abril 2023] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
5. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. - Ordem dos Farmacêuticos, (2020).
6. Ordem dos Farmacêuticos: Preparação Individualizada da Medicação [Consultado a 20 de maio 2023] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf

Anexos:

Anexo I: Casos Práticos

Caso Prático 1: Utente do sexo masculino, com cerca de 30 anos, surdo-mudo, dirige-se à farmácia com apenas um papel onde estava escrito “papo no ânus”. De imediato percebi que se poderia tratar de um caso de hemorroidas externas. Questionei se sentia dor e prurido no local, ao que me respondeu que sim, e se era a primeira vez que acontecia, ao que me respondeu que não. Aconselhei a toma de 3 comprimidos/dia durante os primeiros 4 dias e posteriormente 2 comprimidos/dia nos 3 dias seguintes de Daflon® 1000 para o tratamento do prolapso hemorroidário, uma vez que este é constituído por bioflavonóides que são compostos venotrópicos que ajudam a diminuir a distensibilidade venosa. Para além do Daflon® 1000, aconselhei a aplicação de manhã e à noite de uma pomada retal, Faktu®, que contém policresaleno e cinchocaína que atuam como antisséptico e analgésico local, respetivamente. Por fim, referi algumas medidas não farmacológicas que podem ajudar nos períodos de crise tais como: aumento de ingestão de fibras, realização de exercício físico e uma higienização cuidada da área.

Caso Prático 2: Utente do sexo feminino, com cerca de 20 anos, dirige-se à farmácia com queixas de dor ao urinar e pede um suplemento natural que ajude nas queixas. Percebi que se tratava de uma infeção urinária e questionei a duração dos sintomas. A utente referiu que os sintomas persistiam há um dia. Aconselhei a toma de Cistisil® de 12 em 12 horas durante os primeiros 10 dias e 1 por dia até ao fim da caixa, um suplemento natural à base de arando vermelho americano (*Vaccinium macrocarpon*) rico em proantocianidinas. Estas inibem da aderência das bactérias responsáveis pela infeção às paredes do trato urinário. Como medidas não farmacológicas aconselhei o aumento da ingestão de água, uma higiene íntima regular e não adiar as idas à casa de banho, reforçando sempre que se houver persistência dos sintomas deve procurar um médico.

Caso Prático 3: Utente do sexo feminino, com cerca de 30 anos, dirige-se à farmácia para comprar a pílula do dia seguinte. Questionei se a relação tinha acontecido num período inferior a 120 horas, ao qual respondeu que tinha sido há menos de 12 horas. Questionei ainda se a procura do contraceptivo oral de emergência se devia à falha do método contraceptivo regular, ao que me respondeu que não tomava pílula, mas que usava sempre preservativo, sendo que desta vez tinha rompido. Tendo em conta o tempo que passou entre a relação e a ida à

farmácia, aconselho a toma Postinor Odis® (contém 1,5mg de levonorgestrel), que pode ser utilizado até 3 dias após a relação sexual não protegida. Informo que a toma da contraceção oral de emergência tem maior eficácia quando tomada o mais rápido possível após a relação. Acrescento que não confere proteção contraceptiva para as relações sexuais posteriores, pelo que deve utilizar um método de barreira fiável até ao início da menstruação seguinte, que pode ficar desregulada.

Caso Prático 4: Utente do sexo masculino, com cerca de 50 anos, dirige-se à farmácia para comprar um suplemento que o ajude a dormir. Questiono o utente se tem mais dificuldade em adormecer ou se tem despertares noturnos, ao que me responde que sofre de ambas as situações, não conseguindo manter um sono reparador. Aconselho a toma de Valdispert Noite Total®, que é constituído por melatonina (ajuda a reduzir o tempo necessário para adormecer), óleo essencial de lavanda (ajuda a relaxar) e papoila da califórnia (ajuda a diminuir os despertares noturnos). Indico também que deve tomar 1 cápsula por dia, 30 minutos antes de deitar.

Caso Prático 5: Utente do sexo feminino, com cerca de 20 anos, dirige-se à farmácia com pedindo um produto para o alívio sintomático de alergia sazonal. Questionei a utente se já era regular ter alergias sazonais ao que me responde que todas as primaveras, com o aumento do pólen no ar, ficam com espirros, rinorreia e comichão no nariz. Aconselho a toma de 1 comprimido/dia de Telfast 120®, um anti-histamínico com cloridrato de efedrina, e também água do mar para a limpeza das fossas nasais. Acrescento ainda que pode tomar o anti-histamínico a qualquer hora do dia, uma vez que este não causa sonolência.

PARTE II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

**Departamento de Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento do Produto da
Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.**



Sob orientação do Dr. Tobias Leite Silva

Abreviaturas

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BLPH – Bluepharma

COVID-19 – do inglês, *Coronavirus disease 2019*

EC – Estágio Curricular

EMA – do inglês, *European Medicines Agency*

EUA – Estados Unidos de América

FC – Farmácia Comunitária

FDA – do inglês, *Food and Drug Administration*

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

I&D – Investigação e desenvolvimento

IF – Indústria Farmacêutica

IT – do inglês, *Information Technology*

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

RH – Recursos Humanos

SWOT – do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) fornece um plano de estudos muito abrangente, sendo um dos cursos mais completos da Universidade de Coimbra. Apesar de o papel do farmacêutico na sociedade estar muito relacionado com a Farmácia Comunitária (pois é um dos pilares do sistema de saúde), os alunos do MICF têm a possibilidade de escolher entre diversas áreas profissionais e aprender mais sobre as várias vertentes do curso.

A FFUC oferece, para além do estágio obrigatório em Farmácia Comunitária, a oportunidade de realizar um estágio noutra área farmacêutica, tal como Indústria Farmacêutica, Farmácia Hospitalar, Investigação ou Análises Clínicas.

Sendo a área farmacêutica tão vasta, optei por concorrer a um estágio em Indústria Farmacêutica, visto ser uma área que não é tão abordada ao longo do MICF e que me iria permitir encarar um ramo que desconheço. Esta oportunidade permitiu-me aprender mais sobre uma área que me veio disponibilizar conhecimentos sobre as IF e a forma como funcionam, o que despertou em mim, ainda, um maior interesse. Foi-me dada a possibilidade de realizar um estágio na Bluepharma, (BLPH) após candidatura e aprovação na entrevista que foi disponibilizada a todos os alunos finalistas do MICF.

Este relatório tem como finalidade a realização de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) do estágio realizado no Departamento de Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento do Produto na Bluepharma, de 9 de janeiro a 31 de março de 2023, sob a orientação do Dr. Tobias Leite Silva.

2. Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.

2.1. Enquadramento da Bluepharma e Apresentação Geral do Departamento de Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento do Produto

2.1.1. Apresentação da Bluepharma

O Grupo Bluepharma é uma empresa muito prestigiada no setor farmacêutico com 22 anos de existência. Sediada em São Martinho do Bispo, em Coimbra, conta também com instalações noutros locais, como por exemplo, a nova unidade industrial em Eiras, inaugurada a 1 de março de 2023.

Ao longo da sua existência, a BLPH destacou-se nacional e internacionalmente das outras indústrias farmacêuticas pela sua capacidade inovadora e empreendedora, o que levou

ao rápido crescimento da mesma. Atualmente, o grupo é constituído por mais de 20 empresas e com cerca de 700 colaboradores, tendo ainda delegações abertas em 3 países (Angola, Moçambique e EUA). Mais de 88% dos produtos produzidos na Bluepharma são exportados para cerca de 40 países.

A sua atividade passa por toda a cadeia de valor do medicamento - desde o I&D até ao mercado - pois esta investiga, desenvolve, licencia, produz e comercializa medicamentos com a maior qualidade e rigor possível.

Para se tornar cada vez mais num grupo de excelência, logo adquiriu várias certificações, tais como a nível ambiental (ISO 14001/1999), da qualidade (ISO 9001/2000), de segurança e saúde ocupacional (OHSAS 18000), entre outros. Aquando da sua expansão para o mercado internacional, obteve aprovação por parte FDA, EMA e ANVISA.



Figura 1: Organograma do Grupo Bluepharma. (Retirado de BLUEPHARMA - Grupo Bluepharma. (Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>.)

2.1.2. Apresentação Geral do Departamento de Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento do Produto

A BLPH, bem como todas as grandes empresas, está dividida em vários departamentos. O Estágio Curricular (EC) foi realizado no Departamento de Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento do Produto, com foco no setor de Parcerias Estratégicas orientado pelo Dr. Tobias Leite Silva, diretor e responsável pela organização neste departamento.

Sendo a BLPH uma empresa marcada pela excelência, este departamento tem um papel fulcral no estabelecimento do contacto com potenciais parceiros no ramo farmacêutico, bem como na análise dos diversos mercados, tendo dirigido o seu foco para o mercado da América do Norte. Esta análise passa pela avaliação de vários parâmetros, tais como o desempenho das empresas que já são parceiras ou têm potencial para tal - é recolhida informação sobre os competidores no mercado alvo, que a BLPH usa para ter uma posição vantajosa no mesmo.

3. Análise SWOT

Pontos Fortes (*Strengths*)

- Acolhimento e Integração do Estagiário na Empresa;
- Cedência de Equipamento;
- Desenvolvimento de Competências ao Nível da Língua Inglesa;
- Única estagiária no departamento;
- Contacto com Bases de Dados Relevantes;
- Valorização do estagiário.

Pontos Fracos (*Weaknesses*)

- Duração do estágio;
- Visão reduzida da IF.

Oportunidades (*Opportunities*)

- Teletrabalho;
- Formações.

Ameaças (*Threats*)

- Estágio não creditado.

3.1. Pontos Fortes (*Strengths*)

- Acolhimento e Integração do Estagiário na Empresa

No primeiro dia de estágio, os Recursos Humanos (RH) proporcionaram um acolhimento caloroso com uma apresentação acerca da empresa, que incluiu uma breve explicação acerca da organização estrutural, modo de funcionamento da empresa e objetivos e valores da mesma. Durante a primeira semana de estágio, o Dr. Tobias esteve ausente, por motivos profissionais, mas teve o cuidado de me enviar um email de boas-vindas. Mais tarde,

o Presidente da Bluepharma, Dr. Paulo Barradas, realizou uma nova sessão de acolhimento, onde falou acerca da história da empresa, a forma como começou e como conseguiu alcançar o patamar de excelência em que se encontra.

- Cedência de equipamento

Ainda no primeiro dia, após a sessão de acolhimento realizada pelos RH, o departamento de *Information Technology* (IT) fez uma breve apresentação sobre o sistema operativo da empresa (*intranet*) e sobre o sistema informático *SeviceDesk*, que podemos utilizar para comunicar diretamente com a equipa de IT para apresentar qualquer problema ou solicitar instalações de programas importantes. Após a apresentação, este departamento disponibilizou material de trabalho a todos os estagiários, nomeadamente computador portátil e respetivo carregador, auscultadores e rato. Considerei esta cedência de equipamento uma mais-valia, uma vez que o departamento em que realizei o meu EC é totalmente dependente da utilização de computadores e sistemas informáticos variados.

- Desenvolvimento de Competências ao Nível da Língua Inglesa

Uma vez que o departamento em que realizei o meu EC é o departamento responsável por realizar as negociações com outras empresas da área farmacêutica, tive muito contacto com a língua inglesa, essencialmente com o inglês mais formal e técnico. Sendo a língua inglesa praticamente universal nesta área, considerei esta oportunidade muito enriquecedora, no sentido em que pude usufruir de um ambiente benéfico para desenvolver o meu vocabulário mais profissional.

- Única estagiária no departamento

Apesar de existir um elevado número de estagiários na BLPH no período em que realizei o meu EC, fui a única estagiária a integrar o departamento de Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento do Produto. Considero que este foi um dos pontos mais fortes, uma vez que tive a oportunidade de ter uma formação mais focada por parte do meu orientador e todos os colaboradores sempre estiveram disponíveis para me ajudar.

- Contacto com Bases de Dados Relevantes

Como já referi anteriormente, a fácil instalação de programas por parte do departamento de IT foi muito importante, pois a grande maioria das tarefas que me foram designadas envolvia *softwares* de base de dados de mercado farmacêutico (*IMS Health*) e de *Competitive Intelligence* (*Cortellis*), de propriedade intelectual (IPD) e de autoridades

regulamentares (*Drugs@FDA*, *Orange Book* (FDA), entre outros). Os acessos a estas bases de dados deram-me a conhecer o funcionamento da análise de mercados e a importância que têm dentro das indústrias farmacêuticas.

- Valorização do estagiário

Durante todo o meu período de estágio, o acompanhamento do Dr. Tobias Leite Silva foi crucial para a realização de todas as tarefas que me foram propostas, entre as quais: atualização do portfolio da BLPH direcionado para o mercado dos EUA, atualização de excels com análises de mercado e preparação do evento DCAT 2023, que decorreu em Nova York. Após estes três meses, senti que o meu trabalho foi valorizado, o que me proporcionou confiança para continuar os desafios.

3.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

- Visão reduzida da Indústria Farmacêutica

Como todas as indústrias farmacêuticas, a BLPH é composta por muitos departamentos, todos interligados entre si. Porém, o facto de estagiar apenas num departamento, não me permitiu conhecer o funcionamento de uma IF, ficando apenas a conhecer bem as funções do departamento em que realizei o EC.

- Duração do estágio

O EC na BLPH tem uma duração de 3 meses, que é superior ao limite estabelecido nas Normas Orientadoras da Unidade Curricular “Estágio” do MICE. Tendo em conta o trabalho do departamento em que o estágio foi realizado, penso que este período acaba por se tornar insuficiente para desempenhar funções que requerem mais tempo.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

- Teletrabalho

Após a pandemia provocada pela COVID-19 em 2020, o teletrabalho foi aplicado por várias empresas em Portugal, incluindo a BLPH. Ao longo do estágio, tive a oportunidade de fazer regime misto (alguns dias presencial e outros em teletrabalho), uma vez que, para cumprir as tarefas que me foram propostas, apenas necessitava do computador. Este regime de trabalho permitiu-me manter o contacto com o meu orientador e os restantes

colaboradores do meu departamento que se mantiveram sempre ao alcance de uma mensagem ou um *e-mail*. Assim, pude desfrutar de uma experiência única que cada vez se tem tornado mais prevalente no mundo do trabalho.

- Formações

A BLPH, no início do EC, disponibilizou um leque alargado de formações na plataforma *SuccessFactors*. Estas formações são sempre disponibilizadas a todos os novos funcionários da empresa. Nesta plataforma encontram-se gravações de formações de vários temas e os respetivos exames. O meu orientador, Dr. Tobias Silva, facultou-me também uma pasta com gravações de formações direcionadas ao departamento de Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento de Produto, às quais tive a oportunidade de assistir durante a primeira semana de estágio, enquanto este se encontrava ausente. Ao longo do estágio, cada vez que me foi designada uma tarefa, o Dr. Tobias Leite Silva teve sempre o cuidado de fazer uma breve explicação acerca da mesma, o que facilitou bastante o processo.

3.4. Ameaças (*Threats*)

- Estágio Não Creditado

Uma vez que, segundo o Artigo 44º, Secção 7, Capítulo III da Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, o estágio em indústria farmacêutica não se encontra creditado, logo constitui uma ameaça ao mesmo. Para além de que o estudante que decida envergar num EC em IF é obrigado a fazer um maior número de horas de EC (IF + FC) do que um estudante que opte apenas por fazer o estágio em FC ou FC e Farmácia Hospitalar. Porém, a oportunidade de fazer parte de uma IF como a BLPH, supera a ameaça de o EC não ser creditado, pois podemos sempre contar com toda a experiência que nos é proporcionada a trabalhar no mundo farmacêutico.

4. Considerações Finais

O farmacêutico tem um papel muito importante na sociedade e, ao contrário do que a maioria das pessoas pensa, a sua intervenção é fulcral e necessária, desde a investigação e desenvolvimento do medicamento até ao momento em que presta aconselhamento na farmácia comunitária.

Apesar de a FFUC fornecer um plano de estudos bastante abrangente, o EC é muito importante para consolidar informações que são do interesse do estudante e não são tão aprofundadas ao longo do curso.

Fazer parte do Departamento de Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento do Produto foi um grande desafio, uma vez que estava fora da minha zona de conforto e fui obrigada a melhorar a minha capacidade de comunicação. Considero que esta experiência foi positiva porque me ofereceu a oportunidade de crescer tanto a nível profissional como pessoal, além de me proporcionar uma visão mais ampliada do que é trabalhar em IF e qual a sua importância para a sociedade. Este é um departamento que está sempre a par das novas tendências, o que me deixou muito mais informada acerca do mercado farmacêutico.

Por fim, mas não menos importante, quero deixar um agradecimento especial a toda a equipa do Departamento de Parcerias Estratégicas e Desenvolvimento do Produto e ao Dr. Tobias Leite Silva por todo o apoio e conhecimentos transmitidos ao longo do estágio, pelo cuidado e atenção para comigo ao longo do mesmo, mas, acima de tudo, pela oportunidade de uma experiência única em IF - a preparação do evento DCAT.

5. Bibliografia

1. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - Diretiva 2013/55/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013. [Consultado a 9 de fevereiro 2023] Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&from=DA>
2. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - Diretiva 2013/55/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013. [Consultado a 12 de fevereiro 2023] Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&from=DA>
3. BLUEPHARMA - Grupo Bluepharma. [Consultado a 20 de março 2023]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>
4. BLUEPHARMA - Quem somos. [Consultado a 20 de março 2023]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about.php>
5. BLUEPHARMA - História. [Consultado a 20 de março 2023]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-history.php>

PARTE III

Monografia

**“Type 3 Diabetes in the intersection between Type 2 Diabetes and
Alzheimer’s Disease”**

Sob orientação da Professora Doutora Cátia Filipa Lourenço Marques

Abstract

Type 3 Diabetes Mellitus (T3DM) is a relatively new concept that proposes a connection between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and Alzheimer's Disease (AD). Emerging evidence suggests shared pathological mechanisms between these two diseases, indicating that T2DM may act as a potential risk factor for the development of AD, and vice versa.

Some of the shared pathological mechanisms between T2DM and AD include insulin resistance, chronic hyperglycemia, inflammation, oxidative stress, and the accumulation of amyloid beta (A β) plaques in the brain. The key factor that contributes to the development of AD in patients with T2DM is insulin resistance, that leads to the dysregulation of insulin signaling. The risk factors such as age, sedentary lifestyle, genetic predisposition, and obesity are also shared in these diseases.

Understanding the shared pathways and risk factors between these diseases is crucial for early detection, prevention, and the development of effective treatments for T3DM, ultimately aiming to improve the management and outcomes for individuals affected by this comorbidity.

This monograph aims to explore the concept of T3DM, providing insights into the underlying mechanisms that link T2DM and AD, as well as discussing the risk factors and potential treatment options.

Keywords: Alzheimer Disease, Diabetes Mellitus, Insulin, Anti-diabetics, Risk Factors

Resumo

Diabetes *Mellitus* Tipo 3 (T3DM) é um conceito relativamente novo que propõe uma conexão entre a Diabetes *Mellitus* Tipo 2 (T2DM) e a doença de Alzheimer (AD). Estudos recentes sugerem que ambas as doenças partilham mecanismos patológicos, o que indica que a T2DM pode ser um fator de risco para AD e vice-versa.

Alguns dos mecanismos patológicos partilhados por estas doenças incluem resistência à insulina, hiperglicemia crónica, inflamação, stress oxidativo e acumulação de placas β amiloides ($A\beta$) no cérebro. O fator chave que contribui para o desenvolvimento de AD em doentes com T2DM é a insulinoresistência, que leva à desregulação da via de sinalização da insulina. Os fatores de risco tais como idade, estilo de vida sedentário, predisposição genética e obesidade também são comuns ambas as doenças.

É crucial entender os mecanismos e fatores de risco partilhados por ambas as doenças para que haja uma prevenção e deteção precoce, bem como o desenvolvimento de potenciais tratamentos para a T3DM, com o objetivo de melhorar o estilo de vida dos indivíduos afetados por esta doenças.

Esta monografia tem como objetivo explorar o conceito de T3DM, fornecendo algumas “luzes” sobre os mecanismos que ligam a T2DM e a AD, bem como a discussão dos fatores de risco e potenciais opções de tratamento.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Diabetes *Mellitus*, Insulina, Antidiabéticos, Fatores de Risco

Abbreviations

AD – Alzheimer’s Disease

ADA – American Diabetes Association

ADRDs – Age-Related Neurodegenerative Diseases

AGEs – Advanced Glycation End-products

AMPK – AMP-Activated Protein Kinase

ApoE- ϵ 4 – Apolipoprotein E

APP – Amyloid Precursor Protein

A β – Amyloid β

BBB – Blood-Brain Barrier

CNS – Central Nervous System

DM – Diabetes Mellitus

ER – Endoplasmic Reticulum

ERK – Extracellular Signal-Regulated Kinase

ETC – Electron Transport Chain

fAD – Familial Alzheimer’s Disease

FFAs – Free Fatty Acids

GDM – Gestational Diabetes Mellitus

GLUT2 and GLUT4 – Glucose Transporter 2 and 4

GSK-3 β – Glycogen Synthase Kinase-3 β

HPA – Hypothalamic-Pituitary-Adrenal

IAAP – Insulin Autoantigenic Peptide

IGF – Insulin-like Growth Factors

IGF-IR – Insulin-like Growth Factor-I Receptors

IL – Interleukin

IN – Intranasal

IR (also referred as INSR) – Insulin receptor

IRS – Insulin Receptor Substrate Proteins
MAPK – Mitogen-Activated Protein Kinase
MCI – Mild Cognitive Impairment
NFTs – Neurofibrillary Tangles
PI3K – Phosphoinositide 3-Kinase
PPAR γ – Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ
PSCI – Post-Stroke Cognitive Impairment
PSEN1 and PSEN2 – Presenilin-1 and 2
PTK – Protein Tyrosine Kinase
RAGEs – Receptors of Advanced Glycation End-products
ROS – Reactive Oxygen Species
sAD – Sporadic Alzheimer’s Disease
T1DM – Type 1 Diabetes Mellitus
T2DM – Type 2 Diabetes Mellitus
T3DM – Type 3 Diabetes Mellitus
UPR – Unfolded Protein Response

I. Introduction

Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia resulting from various mechanisms that affect pancreatic β -cells and has impact in several organs [1]. Over the past few decades, the incidence of this disease increased, which has had significant consequences for society due to the high mortality and morbidity rates associated with its complications [2].

According to the American Diabetes Association (ADA), DM can be classified into three main categories, including Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM), Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and Gestational Diabetes Mellitus (GDM) [1, 3]. T1DM accounts for only about 10% of all cases of DM and is characterized by the destruction of pancreatic β -cells that produce and secrete insulin, resulting in insulin deficiency [4, 5, 6]. The most prevalent type of DM is T2DM, which affects approximately 90% of the total population with DM [4, 6] and has two main causes - impaired insulin secretion by pancreatic β -cells and inadequate response of insulin-sensitive tissues to insulin [4, 7]. At last, during pregnancy, women experience a series of metabolic changes that increase their chances to developing insulin resistance - this type is known as GDM, which is characterized by the development of insulin resistance during pregnancy and its persistence after delivery [1].

While finding a cure for DM is crucial, it is equally important to discover ways to prevent the complications that come with it [2]. DM2 is associated to complications in different organs, including eyes, kidney, and nervous system. In recent years, one of the clinical manifestations that has been receiving increasing attention is cognitive impairment, which has been coined as diabetic "cogno-pathy". In fact, several epidemiological and preclinical studies support a strong correlation between DM and cognitive decline. The strength of this correlation supported the recognition of DM as an independent risk factor for different forms of dementia, including the most common cause of dementia, Alzheimer's disease (AD). AD, the most common type of dementia in the world, is a neurodegenerative disorder characterized by progressive decline of cognitive function, memory loss, and behavioral changes classically attributed to protein misfolding and aggregation in neuronal cells [1, 8].

AD and DM are both chronic diseases that frequently co-occur in older individuals (65 years or older), suggesting that elderly people with diabetes are at a higher risk of experiencing age-related cognitive decline compared to others [11]. This association between diabetes and cognitive impairment has spurred research efforts to better understand the underlying mechanisms and identify potential interventions to prevent or mitigate cognitive decline in DM

patients. Several pathways have been suggested by *in vitro* and animal studies that link insulin resistance to the onset of AD [9].

This has led some authors to forward the concept of AD as a Type 3 Diabetes Mellitus (T3DM), a concept that however remains contentious and not universally acknowledged [9, 10].

Here I propose to examine the pathophysiology of AD and DM, and to explore the shared pathways that contribute to the emergence of Type 3 Diabetes Mellitus. Additionally, the use of anti-diabetic treatments for AD will be discussed.

2. Type 2 Diabetes Mellitus

2.1. Definitions and Risk Factors

T2DM has become a significant public health concern, as it is the most prevalent metabolic disorder - approximately 537 million individuals with ages between 20 and 79 were reported to have diabetes in 2021, and it is projected that this number will increase to around 700 million by 2045 [4, 7].

The risk factors for T2DM encompass a complex interplay of genetic, metabolic, and environmental factors that collectively contribute to its prevalence [7, 12]. While certain non-modifiable risk factors like ethnicity, family history, and genetic predisposition have a strong genetic basis, epidemiological evidence suggests that a significant number of T2DM cases can be prevented by addressing the main modifiable risk factors, such as obesity, low physical activity, and an unhealthy diet [7]. In Figure 1 are represented some of the modifiable and non-modifiable T2DM risk factors.

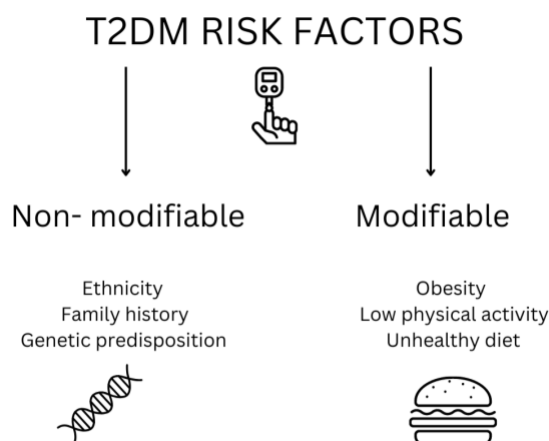


Figure 1: T2DM risk factors.

As previously mentioned, the underlying causes of T2DM can be attributed to two primary factors: impaired insulin secretion by pancreatic β -cells, inadequate response of insulin-sensitive tissues to insulin or a combination of both [7]. Insulin, a peptide hormone essential for regulating blood sugar levels, plays a crucial role in the human body. It is primarily synthesized in β -cells of the islets of Langerhans in the rough endoplasmic reticulum as preproinsulin, which is then converted to proinsulin. This one is transported to Golgi apparatus and here, through peptic cleavage, proinsulin gives rise to C-peptide and insulin. [4, 7]. Then, when matured, insulin is stored in granules until there's a trigger to be released [7].

While the insulin secretion into the bloodstream may be regulated by different factors (e.g. certain amino acids), elevated blood glucose levels (achieved, for instance, after meal) serve as the primary trigger for the release of insulin [4]. The increase in blood glucose levels promotes the glucose uptake by pancreatic β -cells, via GLUT2 (an insulin-independent glucose transporter), with consequent glycolysis stimulation. This leads to an increase in the cytoplasmic ATP/ADP ratio of β -cells that promotes the inhibition ATP-sensitive K^+ channels and thereby membrane depolarization and calcium influx through voltage-gated calcium channels. The Ca^{2+} influx of triggers the fusion of insulin-containing secretory granules with the cell membrane, leading to the exocytosis of insulin into the bloodstream. If the secretory stimulus persists, a delayed and prolonged response ensues involving active insulin synthesis [4, 7]. Once insulin is released into the bloodstream, it travels throughout the body, exerting its effects in various organs (Figure 2) [13].

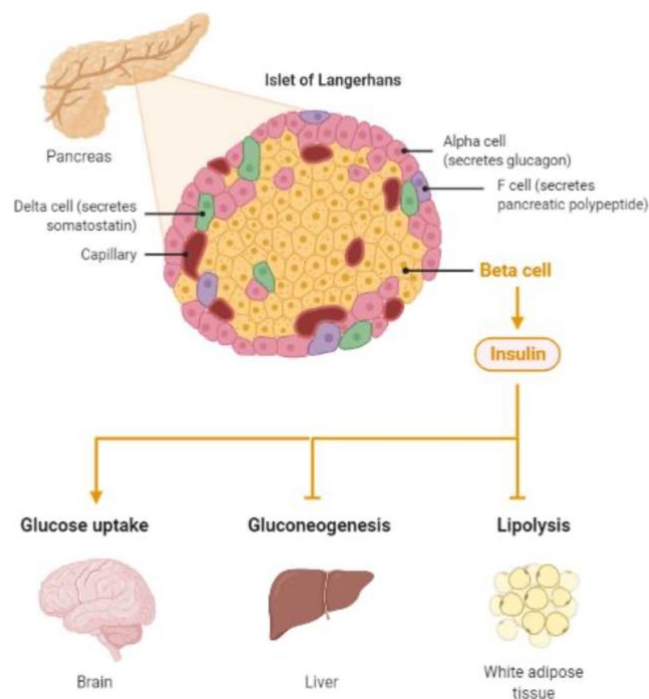


Figure 2: Insulin is a peptide hormone synthesized by the pancreas that plays a vital role in regulating energy balance within the body [13].

The main role of insulin is to maintain plasma glucose levels within a normal range by facilitating glucose uptake, particularly in skeletal muscle, while inhibiting glucose production and release from the liver. Furthermore, insulin functions as an anabolic hormone, facilitating the uptake of fatty acids and amino acids, promoting energy storage, and supporting cellular growth. Insulin also suppresses catabolic processes such as gluconeogenesis, glycolysis, lipolysis, and proteolysis [14].

However, in pathological conditions such as DM, the level of glucose in the bloodstream becomes elevated due to impaired insulin action [4]. An excessive presence of free fatty acids (FFAs), that causes hyperlipidemia, and hyperglycemia contribute to the dysfunction of β -cells through the induction of endoplasmic reticulum (ER) stress via the activation of apoptotic unfolded protein response (UPR) pathways. Both also induce the generation of reactive oxygen species (ROS) that inhibit the mobilization of calcium and activate proapoptotic signaling pathways. Prolonged elevation of glucose levels promotes the biosynthesis of proinsulin and insulin autoantigenic peptide (IAAP), leading to ROS production, as demonstrated in Figure 3. All of this disrupt the normal mobilization of calcium in the ER, promote proapoptotic signals, facilitate proinsulin mRNA degradation, and induce the release of interleukin-1 β (IL-1 β), leading to macrophage recruitment and exacerbating local islet inflammation [7]. These mechanisms ultimately lead to β -cell dysfunction and/or death and thus reduced insulin secretion by pancreas.

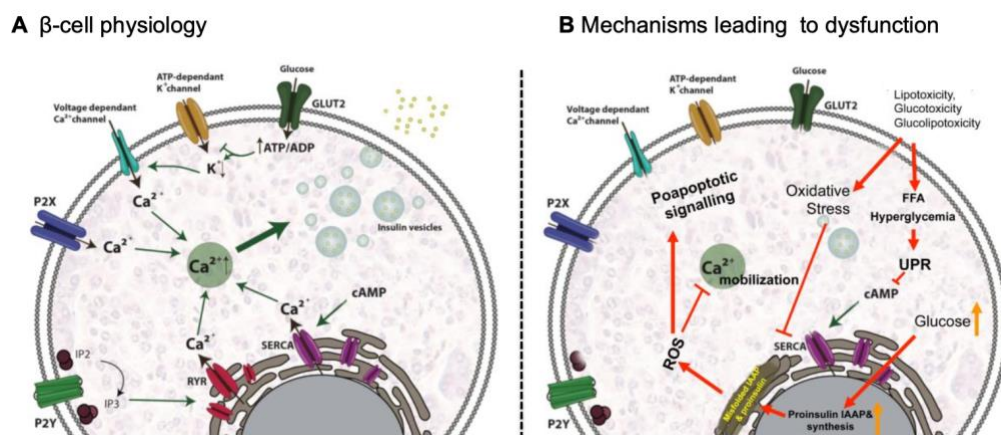


Figure 3: Signaling pathways involved in insulin secretion in β -cells in physiological conditions (A) mechanisms leading to dysfunction (B) [7].

2.2. Cognitive decline on T2DM

Hyperglycemia affects both the microvasculature and macrovasculature, inducing structural and functional alterations in the blood vessels which translates into compromised blood perfusion and damage in multiple organs, including the brain [2]. Brain is particularly vulnerable to disruptions in blood perfusion. Despite making up only 2% of our body weight, the brain receives 15% of cardiac output and is responsible for consuming 20% of all available energy. It is an organ with extremely high metabolic demands and paradoxically very limited energy reserves (the glycogen concentration in the brain is very low), which implies a huge dependence on a continuous blood supply and controlled energy utilization. Failure in these mechanisms compromise the neural function and structure. Indeed, a significant association exists between T2DM and brain dysfunction, particularly in the context of cognitive impairment and age-related neurodegenerative diseases (ADRDs) [14].

Numerous neuroimaging studies have revealed notable disparities in brain structure and function between individuals with long-standing T2DM and those without the condition, as demonstrated in Figure 4. Additionally, individuals with T2DM have a greater likelihood of experiencing large-vessel atherosclerosis, stroke, and small-vessel ischemic disease [2, 14]. While the increased occurrence of stroke in individuals with diabetes is primarily attributed to accelerated atherosclerosis in larger blood vessels, there is growing recognition that microvascular dysfunction also plays a role in stroke occurrence and post-stroke cognitive impairment (PSCI) [2]. Moreover, cerebral atrophy, particularly in areas related to cognitive function, is frequently observed in elderly individuals with insulin resistance and T2DM [14].

In adult patients with T2DM, deficits in cognitive functioning can be categorized into three stages of increasing severity: diabetes-associated cognitive decrements, mild cognitive impairment (MCI), and dementia [15].

Extensive research has shown that cognitive dysfunction can be influenced by various factors related to T2DM, including hyperglycemia, alterations in insulin secretion and sensitivity, and associated complications [11, 16], and it may also be influenced by inflammatory mediators, rheological factors (increased viscosity of the blood impacts the blood flow in the brain), and abnormalities in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. The HPA axis is a complex network of neuroendocrine pathways that regulates body's stress response - it regulates the production and release endocrine hormones such as cortisol. The hippocampus has an important role in long-term memory and it's vulnerable to the deleterious effects of glucocorticoids, such as cortisol. When there is dysregulation of the HPA axis, the

hippocampus is more exposed to cortisol and hippocampal neurons are affected, contributing to cognitive decline [4, 17].

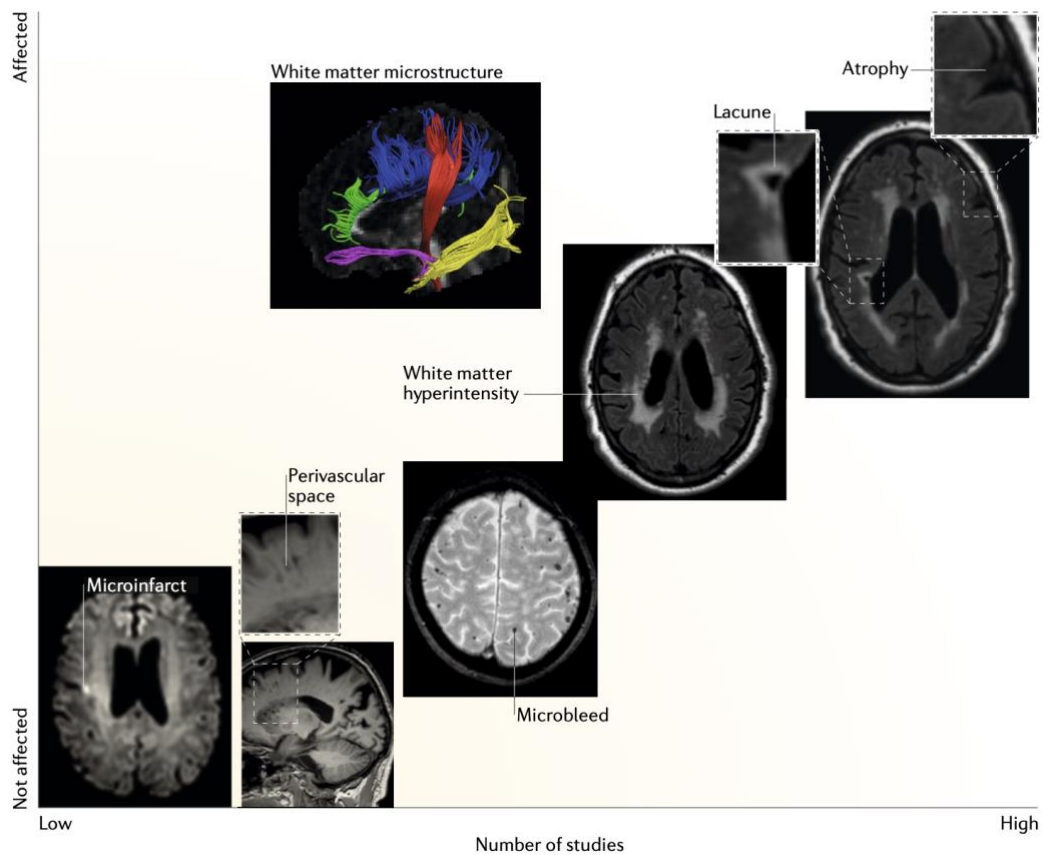


Figure 4: Brain imaging findings in patients with T2DM [15].

Insulin serves as a crucial neuroprotective agent, and the absence of insulin can contribute to neurodegeneration [6,18]. Insulin resistance has been proposed as an early contributor to the development of cognitive dysfunction, yet the precise underlying mechanism is not yet fully understood [18]. It can lead to a state of chronic energy deprivation in the brain, which can in turn trigger a cascade of pathological processes that contribute to AD. These include oxidative stress, inflammation, and the accumulation of A β and tau proteins, which are characteristic features of the disease [10].

3. Alzheimer's Disease

3.1. Definition and clinical manifestations

AD is a globally prevalent complex neurodegenerative condition and the most common type of dementia [1, 8, 9]. Currently, there are approximately 47 million individuals in the whole world living with dementia, and projections suggest that this number will increase reaching around 131 million by the year 2050 [8].

Clinically, AD is marked by a progressive loss of memory and cognitive function decline, including amnesia, aphasia, agnosia, apraxia, and behavioral changes. Eventually, it leads to a loss of independence [6]. Anatomically, the presence of brain lesions in AD is associated with synaptic dysfunction, neurodegeneration, and neuronal impairments particularly in the brain regions closely linked to learning and memory processing, namely hippocampus (which plays a crucial role in memory consolidation), and the neocortex (involved in higher cognitive functions) [6, 19].

AD manifests in two distinct forms: familial (fAD) and sporadic (sAD) [1,6]. The familial form is distinguished by an early onset of symptoms [6], due to an occurrence of specific autosomal-dominant mutations in crucial genes, including amyloid precursor protein (APP), presenilin-1 and 2 (PSEN1 and PSEN2), or apolipoprotein E (apoE- ϵ 4), that affect the production of A β [6, 18]. The sporadic form of the disease represents over 95% of the patient population [6]; it has a more intricate etiology, involving a combination of genetic predisposition, epigenetic events, and environmental factors [1].

3.2. Histopathological features

The primary characteristic of AD is the aberrant processing of proteins in the brain, leading to the formation of amyloid- β plaques and neurofibrillary tangles, as showed in Figure 5. Consequently, these structural abnormalities in brain tissue, such as the disintegration of microtubules, synaptic dysfunction, and neuronal apoptosis, lead to cognitive impairments and the development of various psychopathologies [13].

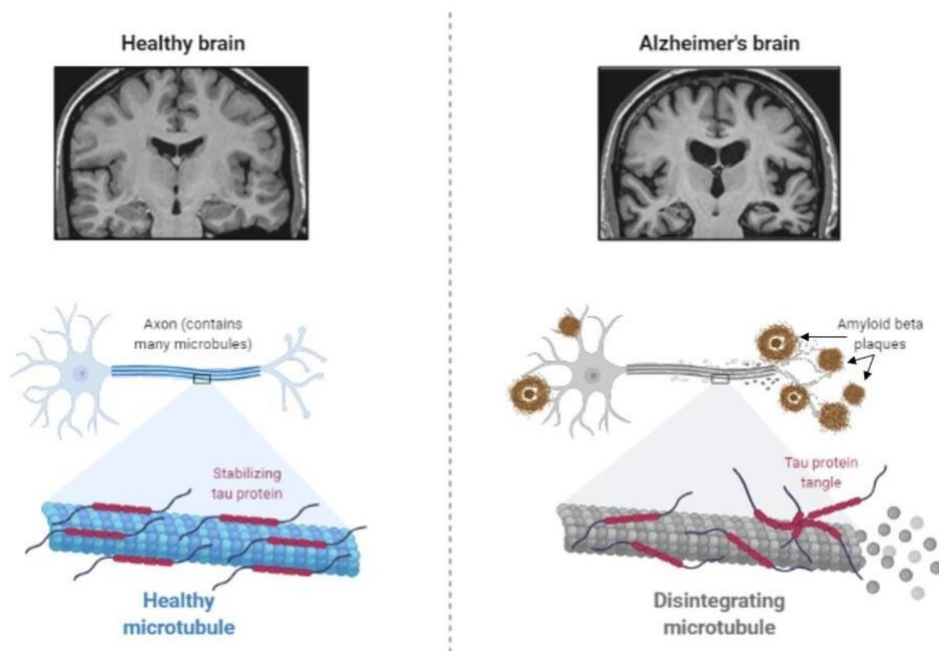


Figure 5: In individuals with AD, there is an aberrant processing of proteins in the brain [13].

The histopathological characteristics of this disease involve two types of lesions - the presence of extracellular A β plaques and intracellular neurofibrillary tangles (NFTs) [8, 19]. Both types contribute to synaptic and neuronal dysfunction, which leads to neurodegeneration and the atrophy of brain regions, notably the cortex and hippocampus [6, 20].

What sets apart neuronal loss in AD from non-degenerative disease processes is the simultaneous accumulation of two major molecules: abnormally phosphorylated-Tau and A β 1–42.

Tau, a crucial neuronal cytoskeletal protein, plays a significant role in providing structural support to neurons and facilitating the formation of stable interconnections. The abnormal excessive phosphorylation of this protein, triggered by the inappropriate activation of enzymes like glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β), leads to the fibrillization, aggregation, and ubiquitination of Tau. Subsequently, the unfolded protein response is activated due to cellular stress, resulting in the loss of neuronal function and at last leading to cell death. The presence of insoluble, fibrous clusters formed by hyper-phosphorylated and ubiquitinated Tau is a prominent feature observed in neurofibrillary tangles, dystrophic neurites, and neuropil threads, which are distinct pathological markers of AD. These aggregates progressively accumulate as neurodegeneration get worse, what correlates their abundance with the severity of the condition [20].

A β 1–42 is a specific form of A β peptide with a major role in AD, and is one of the fragments of cleavage of APP. In AD, there is an abnormal process of APP, resulting in the accumulation and aggregation of A β peptides, specifically A β 1–42, and, consequently, the formation of plaques, one of the hallmarks of AD [20].

3.3. Risk Factors

Lifestyle factors have an impact in the aging process and can also influence the risk and progression of AD and other neurodegenerative disorders [20]. For example, consumption of a diet high in carbohydrates and saturated fats in adulthood increases the risk of developing AD and cognitive impairment in later stages of life [4]. Aging is the primary and most prominent risk factor for neurodegeneration. While both aging and neurodegeneration involve brain atrophy and functional decline, the progression of these changes is relatively gradual in aging, taking place over years [20]. T2DM has been recognized as a distinct risk factor independent of other factors, contributing to cognitive decline that can progress to manifest AD [16].

Although a definitive cure for this disease is not yet available, there are treatments available to manage its symptoms. Ongoing research endeavors are focused on developing more effective solutions for this debilitating condition [9, 19].

4. Relation between T2DM and AD

4.1. “Type 3 Diabetes Mellitus”

Multiple studies have established a strong connection between insulin resistance and AD, supporting the suggestion that Alzheimer’s could represent a brain-specific form of diabetes referred as “Type 3 Diabetes Mellitus” [9, 10]. Researchers have attempted to characterize it as a metabolic syndrome that can potentially give rise to abnormalities associated with the progressive development of brain insulin resistance. Consequently, this leads to impaired central insulin signaling, the buildup of neurotoxins, increased neuronal stress, and ultimately contributes to the advancement of neurodegeneration [21].

For instance, it has been linked to Alzheimer's disease-like reductions in cerebral glucose metabolism, even in individuals with prediabetes and normal cognitive function [11]. The elevated blood sugar levels found in individuals with T2DM may have specific effects on the development of neurodegenerative diseases - hyperglycemia can disrupt neuronal homeostasis and contribute to the pathogenesis of AD [1].

4.2. Role of insulin signaling in the brain

Insulin signaling in the brain is a complex process that involves the activation of insulin receptors (IR - also referred as INSR) and subsequent intracellular signaling pathways. Insulin signaling involves the binding and phosphorylation/activation of the IR and it has two isoforms, IR-A and IR-B, with different tissue distributions. Insulin can also bind to insulin-like growth factor-I receptors (IGF-IR). Both IR and IGF-IR can form hetero- and homodimers with different affinities for insulin and IGF-I. IR distribution has been identified throughout the central nervous system (CNS), and its expression is highest in regions such as the olfactory bulb, cortex, hippocampus, hypothalamus, and cerebellum, while IGF-IR expression is highest in the cortex, hypothalamus, and cerebellum. The expression levels of insulin receptor substrate proteins (IRS) are more abundant in the brain than IR or IGF-IR. The subcellular localization of IR has been observed at the synaptic membrane of hippocampal neurons and within end-feet of astrocytes [22].

Circulating insulin binds to the extracellular α -subunits of the membrane-bound IR, leading to receptor conformational changes and intracellular autophosphorylation. This activates the cytoplasmic protein tyrosine kinase (PTK) domains of IR, resulting in the phosphorylation of additional IR sites and downstream substrates such as IRS. The activated IR can initiate two distinct intracellular signaling pathways: the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt pathway and the mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway. The PI3K/Akt pathway regulates synaptic plasticity, gene transcription, and neuronal excitability, while the MAPK/ERK pathway is involved in cellular proliferation, differentiation, and astrocytic glucose transport. It's important to note that there is cross-talk and feedback between these pathways, indicating a complex interplay in insulin signaling [22]. Insulin receptor signaling can be negatively regulated by protein tyrosine phosphatases and suppressor of cytokine signaling molecules. The Figure 6 resumes all the steps of insulin signaling in the brain.

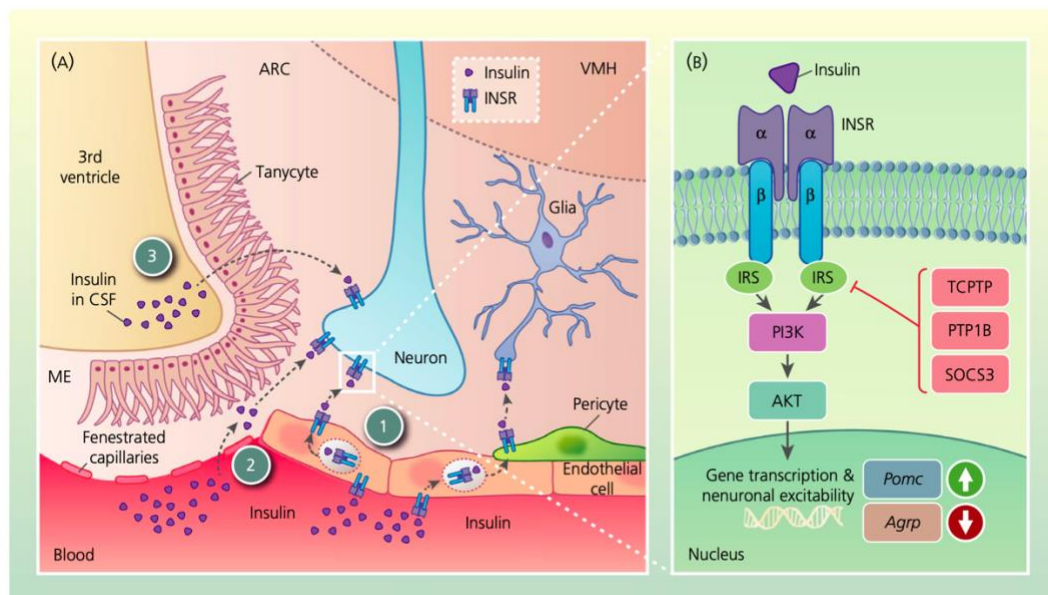


Figure 6: Insulin transport and receptor signaling within the brain [22].

In sum, insulin and IGF regulate various aspects of neuronal function [23] and, due to their widespread expression in neurons and glial cells, including structures implicated in neurodegeneration [24], the compromised signaling through insulin/IGF receptors has detrimental effects on a wide spectrum of neuronal and glial functions [10].

4.3. Diabetic Brain

4.3.1. Brain insulin resistance

Brain insulin resistance is characterized by disrupted molecular signaling originating from the insulin receptor or the IGF receptor, leading to impaired physiological responses to insulin within the brain [1, 25]. Impaired insulin response can result from multiple factors, including the downregulation of insulin receptors; the inability of IR to bind to insulin, or disruptions in the insulin signaling cascade [26]. On a cellular level, insulin resistance manifests as impaired neuroplasticity and disrupted neurotransmitter release in neurons [18].

Nevertheless, whether it occurs in the brain or peripheral tissues, this resistance can lead to decreased metabolic regulation and impaired cognitive and mood functions [27].

To maintain blood glucose levels within a normal range in individuals with T2DM, the body compensates by producing an abnormally high level of insulin, leading to a condition known as hyperinsulinemia. Consequently, the balance of energy regulation is disturbed, leading to elevated breakdown of fats (lipolysis), release of inflammatory molecules (pro-inflammatory cytokines), production of ROS, and elevated triglyceride levels. These effects are attributed to changes in the expression of genes and synthesis of proteins (such as IR and GLUT4 genes), contributing to the overall disruption of energy homeostasis [4]. It is plausible that changes in peripheral metabolism can initiate inflammation in the brain and result in insulin resistance. These processes can ultimately impair neuronal signaling, synaptic plasticity, and contribute to cognitive impairment [4].

During the initial phases of AD, cerebral glucose utilization is notably reduced by up to 45%, accompanied by an approximate 18% decrease in blood flow. As the disease progresses the metabolic and physiological abnormalities intensify, resulting in a substantial decline of 55-65% in cerebral blood flow [28].

Regarding the concept of T3DM, it is proposed that brain insulin resistance, accompanied by oxidative stress and neuroinflammation, could contribute to the accumulation of A β (Figure 7) [9]. Disruptions in insulin signaling can impact the metabolism and function of APP, ultimately leading to the intracellular buildup of A β , a primary contributor to neurodegeneration in AD [19]. In turn, A β aggregates compromises the insulin signaling leading to a toxic cycle between persistent insulin exposure and the A β accumulation that results in the exacerbation of the pathology [9].

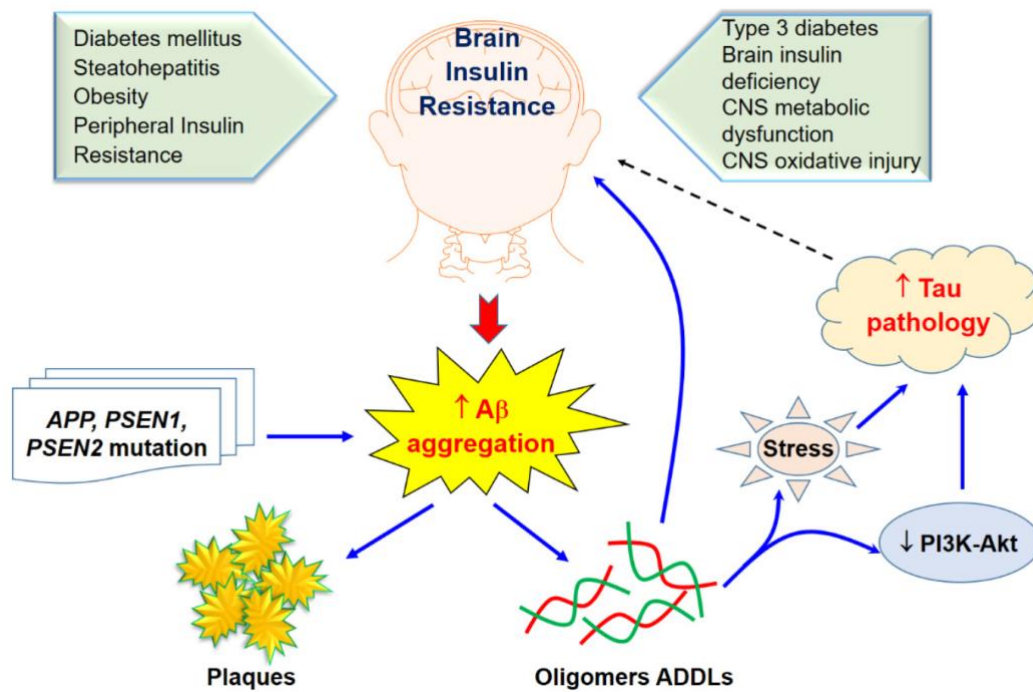


Figure 7: Brain insulin resistance and A β aggregations and its toxicity [9].

Elevated levels of β -amyloid hinder the binding of insulin and IGF-I receptors, leading to the release of inflammatory agents and the development of insulin resistance [29].

4.3.2. Hyperglycemia, Mitochondrial dysfunction and oxidative stress

Along with the impairment of insulin and IGF-I signaling, the elevated blood sugar levels observed in T2DM patients may also contribute to specific effects on the pathogenesis of AD [6]. Persistent hyperglycemia in patients leads to the formation of advanced glycation end-products (AGEs) in both blood and tissues [30]. AGEs are a diverse group of macromolecules (e.g lipids, peptides/proteins) that is formed through non-enzymatic glycation due to exposure to sugars in a reaction known as the Maillard reaction [31] and in excessive amounts they are pathogenic [32]. AGEs bind to their receptors (RAGEs) and initiate multiple signaling pathways that result in heightened oxidative stress and cell damage, what leads to the development of complications. For instance, AGEs facilitate the aggregation of amyloid oligomers, thereby contributing to the neurotoxic effects observed in AD. Both AGEs and A β have been detected in higher concentrations in the blood of individuals with DM and AD [33].

There is supporting evidence indicating that RAGEs, present in neurons, microglia, astrocytes, and vascular endothelial cells, interact with not only AGEs but also A β , leading to inflammatory effects [34]. The consequences are associated with their ability to increase oxidative stress and inflammation through binding with RAGEs leading to neurodegeneration [35]. Concluding, AGEs play an important role in the connection between insulin resistance

and neurodegeneration, particularly in cases of hyperglycemia and, consequently, it leads to other problems, such as mitochondrial dysfunction and oxidative stress. Some studies have shown that cognitive impairment provoked by T2DM can be reversed in part if there is a good glycemic control [19].

In AD, buildup of extracellular plaques containing A β and intracellular tangles of tau have harmful impacts on mitochondria [36]. The mitochondria have a critical role in cellular energy metabolism, producing over 90% of ATP through the Krebs cycle and oxidative phosphorylation, and play a regulatory role in several processes, maintaining intracellular calcium homeostasis and influencing synaptic plasticity [4]. Mitochondrial dysfunction serves as a crucial connection between T2DM and AD [11] - a dysfunctional mitochondria produces a reduced amount of ATP while generating an increased amount of ROS, leading to an oxidative imbalance commonly observed in AD [18]. When there is mitochondrial dysfunction, inflammasome formation is activated. The inflammasome is a cytosolic complex consisting of multiple proteins and it is activated in response to infection, cellular damage, and metabolic disruptions. Mitochondria has an important role in the control of calcium homeostasis because calcium signaling can trigger mitochondrial destabilization, leading to the formation of inflammasomes. Misfolded proteins can have detrimental effects on mitochondria, either by directly interacting with them or promoting cell death pathways that depend on mitochondria [18].

Furthermore, the ER also have a critical role in regulating Ca²⁺ balance, particularly in neurons, in addition to their functions in metabolism and ROS production. Disruption of this intracellular ionic balance has significant consequences not only for cellular homeostasis but also for synaptic neurotransmission mechanisms [37].

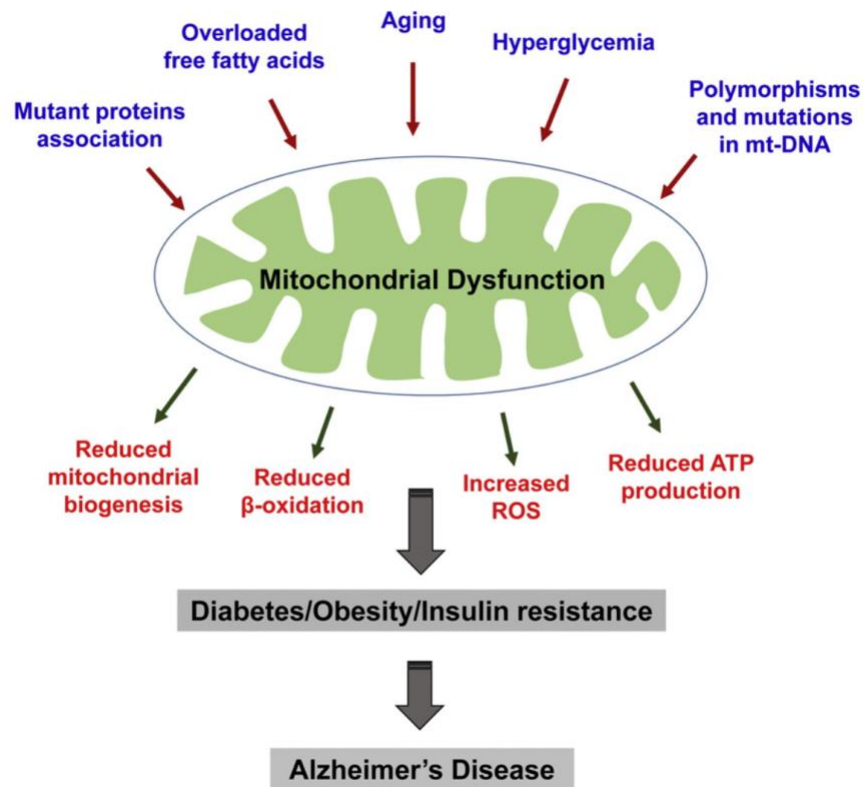


Figure 8: Mitochondrial dysfunction can arise from various factors, leading to a range of consequences [11].

In the initial phases of AD, there is an elevation in the activity of mitochondrial enzymes and an associated increase in oxidative stress. Oxidative stress is a physiological imbalance between the production of ROS and the body's antioxidant defenses. Given the high energy demand and vulnerability of neurons to oxidative stress, mitochondria are particularly susceptible in this context. The oxidative phosphorylation process, mediated by protein complexes within the electron transport chain (ETC), serves as the primary source of ROS [1].

Among other consequences, ROS induce inflammation, cellular apoptosis, and enhance the production of NFTs and A β , while also disrupting cell membranes and impairing synaptic function. Moreover, oxidative stress modulates the oxidation of lipids and proteins, resulting in microvascular complications and endothelial dysfunction in both AD and T2DM [38].

It's important to highlight that the generation of ROS is not limited to a single source, but rather involves a complex interplay of various factors and biological processes. In this context, some of the primary sources of ROS production include dysfunctional mitochondria, ER stress, activation of oxidative enzymes and chronic inflammation.

Oxidative damage occurs when there is a disparity favoring highly reactive forms of oxygen and nitrogen. It results in the oxidation of proteins, lipids, and DNA, leading to damage

to the mitochondria. As mentioned above, when there is dysfunction in the ETC, the mitochondria is a target of oxidative stress and a source of ROS production, which significantly contribute to the pathogenesis of T2DM. In the presence of insulin resistance, elevated oxidative by-products are detected in blood plasma as well as in adipose tissue, brain tissue, muscle, and liver. The human brain is highly susceptible to oxidative stress damage, especially in conditions like AD, due to the combination of high metabolic activity, vulnerability of polyunsaturated fatty acids, limited antioxidant defenses, high iron content, and limited regenerative capacity. The reactive forms of oxygen generated by oxidative stress lead to significant impairment in ATP production, neuronal degeneration, and the accumulation of oxidative stress markers within NFTs [19].

Oxidative stress plays a significant role in the development of metabolic abnormalities, neurodegeneration, and aging [18] and is strongly linked to amyloid- β accumulation [13]

5. T3DM: perspectives of treatments

Considering the link between AD and T2DM, several studies have demonstrated that anti-diabetic drugs can be used and have benefits in the treatment of cognitive dysfunction caused by T2DM, to enhance insulin sensitivity and glucose utilization in the brain [39, 40].

Research studies conducted in the last few years have proved that thiazolidinediones (glitazones), specifically rosiglitazone and pioglitazone, have benefits on cognitive function. These anti-diabetics are peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) agonists that mitigate insulin resistance in the liver and muscles. They have the potential to enhance the insulin sensitivity of neurons in the AD brain, because the activation of PPAR- γ leads to increased insulin sensitivity in neurons, allowing them to utilize glucose more effectively for energy and other metabolic processes. A study was made regarding the effects of rosiglitazone in patients with AD and the results have shown the attention increased in comparison to the patients that had the placebo [41].

Due to the shared pathological features of AD and diabetes, there is a hypothesis that the use of insulin or insulin-sensitizing medications could be beneficial in treating AD. The aim would be to enhance insulin sensitivity and promote glucose utilization in the brain, potentially improving the symptoms associated with insulin resistance in AD [40]. Several studies have demonstrated the potential of intranasal (IN) delivery as a promising method of administering these drugs. IN delivery directly involves the delivery of drugs from the nasal cavity to the CNS, offering a less intrusive approach to drug administration [2] and improves the bioavailability the drugs because it avoids the first-pass metabolism by the liver [42].

Besides anti-diabetics, there are a few natural bioactive compounds that has been suggested help to slow down the progression of AD. Their efficacy is mainly due to anti-inflammation, anti-oxidation and regulation of insulin signaling pathway [39]. Polyphenols, such as resveratrol and proanthocyanidins, have a good antioxidant activity. Resveratrol primarily exhibits its anti-diabetic properties by improving insulin resistance, enhancing glucose uptake and metabolism, and protecting β -cells. On the other hand, proanthocyanidins exert their effects on multiple tissues implicated in glucose regulation, thereby influencing glucose uptake and lipid synthesis [39]. Polyphenols, by activating the AMP-activated protein kinase (AMPK) pathway, which plays a crucial role in regulating cellular energy metabolism and insulin sensitivity, can enhance the insulin sensitivity in the brain and thus cognitive function. Furthermore, certain alkaloids, including berberine, have shown considerable potential in the management of T2DM by effectively reducing insulin resistance [39].

5.1. Insulin

As mentioned, insulin has been shown to play a significant role in various neuronal signaling mechanism and is crucial neuroprotective agent; it regulates brain glucose metabolism and energy homeostasis.

Boosting brain insulin has been forward as promising strategy to overcome insulin resistance in AD and T2DM, particularly via IN administrations. A large amount of research indicates that the insulin IN administration is safe and tolerated by the patients, demonstrating a significant potential in the preservation of the memory function [19, 22, 41] and reducing $A\beta$ deposition [41].

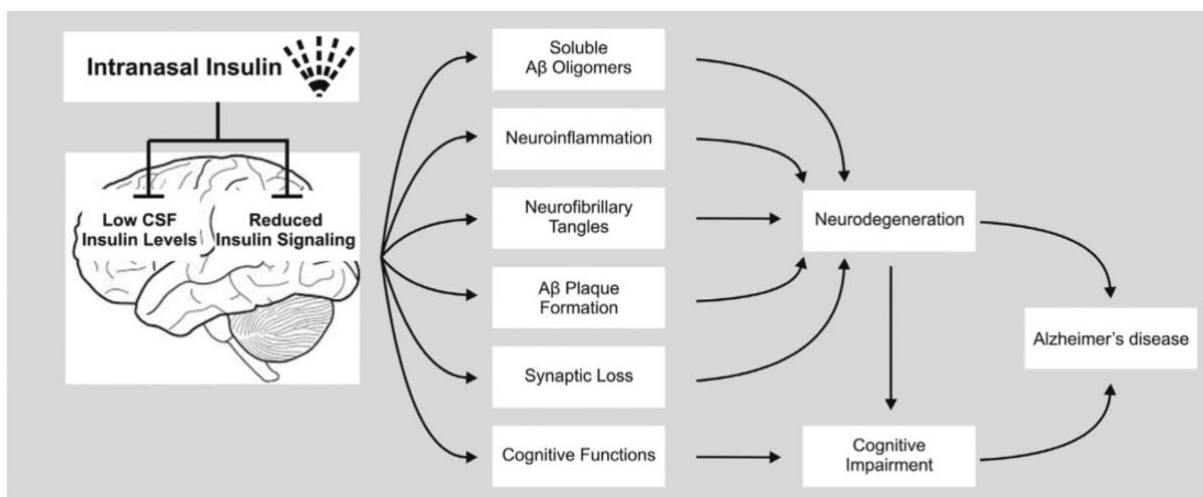


Figure 9: Processes involved in AD that are provoked by brain insulin resistance neutralized by IN insulin therapy [44].

A small pilot study with patients with early AD patients showed that intranasal insulin has improved working memory and cognitive skills compared with placebo. Another study evaluated the chronic administration of IN insulin in patients with moderate AD and it was demonstrated that insulin improved cognitive function because there were alterations in the levels of A β ; it also demonstrated that insulin could prevent the decline in cerebral glucose metabolism rate in specific regions of the brain without causing any adverse effects even with prolonged treatment. [45].

These studies have also shown that this route of administration does not provoke hypoglycemia and it seems to be an encouraging approach for developing new drugs to enhance hippocampal function [41]. In this pathway, the drugs can reach the cortex and the hippocampus in just 15 to 30 minutes [45].

5.2. Metformin

Metformin is an insulin-sensitizing drug that is used safely in diabetic patients for a long time, it enhances peripheral glucose uptake, inhibits gluconeogenesis in the liver, and improves insulin sensitivity in peripheral tissues [40, 45]. Since it's the first line in the treatment of T2DM patients, and considering the relationship of this disease with AD, some studies were made to see the benefits of using metformin in AD. In the last few years, the metformin impact in cognitive functions, aging, inflammation, and neuroprotection has generated a growing interest in the scientific community [40].

It is a type of biguanide that primarily reduces plasma glucose levels by enhancing insulin sensitivity and inhibiting the production of glucose in the liver. Recent research has additionally revealed its potential in reducing inflammation, preventing cell death, and combating oxidative stress. Furthermore, it has been established that metformin can efficiently cross the blood-brain barrier (BBB) and accumulate in various regions of the brain, exerting its effects on the CNS.

It is known that AMPK is crucial in the effect of metformin in AD; a great part of studies have shown the capability of this insulin-sensitizing drug activating AMPK to exert a neuroprotective effect in this disease. Metformin is now recognized as a promising therapeutic agent with potential benefits for a wide range of diseases, including AD [46]. A study was made on neuronal cells with insulin resistance to evaluate the benefits of metformin. This insulin-sensitizing drug proved to improve the sensitivity to insulin activity, resulting in safeguarding against molecular and pathological indicators of AD. Also, *in vitro* studies have shown that metformin can prevent the generation of A β and the hyperphosphorylation of tau protein,

which are characteristic features of AD. These studies were conducted on a differentiated neuronal cell line exposed to chronic hyperinsulinemia [47].

6. Conclusion

T2DM and AD are two of the biggest pathologies in the world and unfortunately affect a large percentage of the population. The lifestyle of the patients with these diseases decreases over the years, and the costs of managing the pathologies are getting higher. Even though finding a cure for these diseases is important, it's also important to discover new ways to prevent or manage the complications associated.

Accumulating evidence have shown that some of the mechanisms underlying the pathophysiology of T2DM and AD are shared between these conditions, with a prominent involvement of insulin resistance. This led some authors to proposed AD a “Type 3 Diabetes Mellitus”. Even though the term isn't universally acknowledged there are several studies thar prove the link between the two pathologies. Both in AD and T2DM we can find mitochondrial dysfunction, increased oxidative stress and impaired in the glucose metabolism (that leads to hyperglycemia).

This concept has prompted the scientific community to test the potential effects of anti-diabetic drugs in the context of AD aiming to slow down the progression of this neurodegenerative disease. While several drugs and compounds have been shown promising results, insulin has attracted much of the attention as an effective strategy to overcome insulin resistance in AD and T2DM, particularly when administered via intranasal route. In addition to be a less intrusive approach to drug administration, IN delivery is associated to improved drug bioavailability as it avoids the first-pass metabolism by the liver.

Despite being a relatively recent area of research in the scientific community, the studies conducted to see the effects of ate-diabetic drugs in AD patients have revealed its significant potential for enhancing the well-being of individuals with both this disease and T2DM, influencing the trajectory of the story of AD. These findings highlight the promising nature of T3DM research and suggest further avenues for enhancing the quality of life for patients affected by these conditions.

7. References

1. Burillo, J., Marqués, P., Jiménez, B., González-Blanco, C., Benito, M., & Guillén, C. (2021). Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Alzheimer's Disease. *Cells*, *10*(5), 1236.
2. Wolf, V., Abdul, Y., & Ergul, A. (2022). Novel Targets and Interventions for Cognitive Complications of Diabetes. *Frontiers in Physiology*, *12*.
3. American Diabetes Association | Research, Education, Advocacy. (s.d.). American Diabetes Association | Research, Education, Advocacy. [Accessed at: Mar, 7] Available in: <https://diabetes.org>
4. Dutta, B. J., Singh, S., Seksaria, S., Das Gupta, G., & Singh, A. (2022). Inside the diabetic brain: Insulin resistance and molecular mechanism associated with cognitive impairment and its possible therapeutic strategies. *Pharmacological Research*, *182*, 106358.
5. Katsarou, A., Gudbjörnsdottir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., Jacobsen, L. M., Schatz, D. A., & Lernmark, Å. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*(1).
6. Hamzé, R., Delangre, E., Tolu, S., Moreau, M., Janel, N., Bailbé, D., & Movassat, J. (2022). Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Shared Molecular Mechanisms and Potential Common Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(23), 15287.
7. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(17), 6275.
8. Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., & Nair, M. (2019). Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*, *Volume 14*, 5541–5554.
9. Nguyen, T. T., Ta, Q. T. H., Nguyen, T. K. O., Nguyen, T. T. D., & Van Giau, V. (2020). Type 3 Diabetes and Its Role Implications in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(9), 3165.
10. M. de la Monte, S. (2009). Insulin resistance and Alzheimer's disease. *HHS Public Access*.
11. Pugazhenthii, S., Qin, L., & Reddy, P. H. (2017). Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, *1863*(5), 1037–1045.

12. Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*, 383(9922), 1068–1083.
13. Čater, M., & Hölter, S. M. (2022). A Pathophysiological Intersection of Diabetes and Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11562.
14. Arnold, S. E., Arvanitakis, Z., Macauley-Rambach, S. L., Koenig, A. M., Wang, H.-Y., Ahima, R. S., Craft, S., Gandy, S., Buettner, C., Stoeckel, L. E., Holtzman, D. M., & Nathan, D. M. (2018). Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nature Reviews Neurology*, 14(3), 168–181.
15. Biessels, G. J., & Despa, F. (2018). Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(10), 591–604.
16. Barloese MCJ, Bauer C, Petersen ET, Hansen CS, Madsbad S and Siebner HR (2022) Neurovascular Coupling in Type 2 Diabetes with Cognitive Decline. A Narrative Review of Neuroimaging Findings and Their Pathophysiological Implications. *Front. Endocrinol.* 13:874007.
17. Strachan, M. W. J., Reynolds, R. M., Marioni, R. E., & Price, J. F. (2011). Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(2), 108–114.
18. Sędzikowska, A., & Szablewski, L. (2021). Insulin and Insulin Resistance in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 9987.
19. Michailidis, M., Moraitou, D., Tata, D. A., Kalinderi, K., Papamitsou, T., & Papaliagkas, V. (2022). Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Common Pathophysiological Mechanisms between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2687.
20. M. de la Monte, S. (2019). The Full Spectrum of Alzheimer's Disease is Rooted in Metabolic Derangements That Drive Type 3 Diabetes. *Adv Exp Med Biol*, 1128.
21. Caberlotto, L., Nguyen, T. P., Lauria, M., Priami, C., Rimondini, R., Maioli, S., Cedazo-Minguez, A., Sita, G., Morroni, F., Corsi, M., & Carboni, L. (2019). Cross-disease analysis of Alzheimer's disease and type-2 Diabetes highlights the role of autophagy in the pathophysiology of two highly comorbid diseases. *Scientific Reports*, 9(1).
22. Beddows, C. A., & Dodd, G. T. (2021). Insulin on the brain: The role of central insulin signalling in energy and glucose homeostasis. *Journal of Neuroendocrinology*, 33(4).

23. D'Ercole, A. J., Ye, P., Calikoglu, A. S., & Gutierrez-Ospina, G. (1996). The role of the insulin-like growth factors in the central nervous system. *Molecular Neurobiology*, *13*(3), 227–255.
24. Freude, S., Schilbach, K., & Schubert, M. (2009). The Role of IGF-I Receptor and Insulin Receptor Signaling for the Pathogenesis of Alzheimers Disease: From Model Organisms to Human Disease. *Current Alzheimer Research*, *6*(3), 213–223.
25. Scherer, T., Sakamoto, K., & Buettner, C. (2021). Brain insulin signalling in metabolic homeostasis and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, *17*(8), 468–483.
26. Burillo, J., Marqués, P., Jiménez, B., González-Blanco, C., Benito, M., & Guillén, C. (2021). Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Alzheimer's Disease. *Cells*, *10*(5), 1236.
27. Arnold, S. E., Arvanitakis, Z., Macauley-Rambach, S. L., Koenig, A. M., Wang, H.-Y., Ahima, R. S., Craft, S., Gandy, S., Buettner, C., Stoeckel, L. E., Holtzman, D. M., & Nathan, D. M. (2018). Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nature Reviews Neurology*, *14*(3), 168–181.
28. Hoyer, S., & Nitsch, R. (1989). Cerebral excess release of neurotransmitter amino acids subsequent to reduced cerebral glucose metabolism in early-onset dementia of Alzheimer type. *Journal of Neural Transmission*, *75*(3), 227–232.
29. Emmerling, M. R., Katharyn Spiegel, M., & Watson, D. (1997). Inhibiting the formation of classical C3-convertase on the Alzheimer's β -amyloid peptide. *Immunopharmacology*, *38*(1-2), 101–109.
30. Rhee, S.Y., Kim, Y.S. J.D., & journal, m. (2018). The role of advanced glycation end products in diabetic vascular complications. *42*(3), 188–195.
31. Goldin, A., Beckman, J. A., Schmidt, A. M., & Creager, M. A. (2006). Advanced Glycation End Products. *Circulation*, *114*(6), 597–605.
32. Vistoli, G., De Maddis, D., Cipak, A., Zarkovic, N., Carini, M., & Aldini, G. (2013). Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radical Research*, *47*(sup1), 3–27.
33. G. Wilcox. (2005) Insulin and insulin resistance, *Clin. Biochem. Rev.* *26* (2) 19–39.

34. Chuah, Y. K., Basir, R., Talib, H., Tie, T. H., & Nordin, N. (2013). Receptor for Advanced Glycation End Products and Its Involvement in Inflammatory Diseases. *International Journal of Inflammation*, 2013, 1–15.
35. Ray, R., Juranek, J. K., & Rai, V. (2016). RAGE axis in neuroinflammation, neurodegeneration and its emerging role in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 62, 48–55.
36. Cardoso S.M., Swerdlow R.H. and Oliveira C.R. (2002) Induction of cytochrome c-mediated apoptosis by amyloid β 25–35 requires functional mitochondria. *Brain Res.* 931.
37. Nixon, R. A. (2003). The calpains in aging and aging-related diseases. *Ageing Research Reviews*, 2(4), 407–418.
38. Ahmad, W. (2012). Overlapped Metabolic and Therapeutic Links between Alzheimer and Diabetes. *Molecular Neurobiology*, 47(1), 399–424.
39. Huang, J., Huang, N., Mao, Q., Shi, J., & Qiu, Y. (2023). Natural bioactive compounds in Alzheimer's disease: From the perspective of type 3 diabetes mellitus. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15.
40. Kazkayasi, I., Telli, G., Nemutlu, E., & Uma, S. (2022). Intranasal metformin treatment ameliorates cognitive functions via insulin signaling pathway in ICV-STZ-induced mice model of Alzheimer's disease. *Life Sciences*, 299, 120538.
41. Ohyagi, Y., Miyoshi, K., & Nakamura, N. (2019). Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease in the View of Diabetes Mellitus. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (pp. 227–248). Springer Singapore.
42. Maeng, J., & Lee, K. (2022). Systemic and brain delivery of antidiabetic peptides through nasal administration using cell-penetrating peptides. *Frontiers in Pharmacology*, 13.
43. Chapman, C. D., Schiöth, H. B., Grillo, C. A., & Benedict, C. (2018). Intranasal insulin in Alzheimer's disease: Food for thought. *Neuropharmacology*, 136, 196–201.
44. Michailidis, M., Tata, D. A., Moraitou, D., Kavvas, D., Karachrysafi, S., Papamitsou, T., Vareltzis, P., & Papaliagkas, V. (2022). Antidiabetic Drugs in the Treatment of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4641.
45. Liao, W., Xu, J., Li, B., Ruan, Y., Li, T., & Liu, J. (2022). Deciphering the Roles of Metformin in Alzheimer's Disease: A Snapshot. *Frontiers in Pharmacology*, 12.

46. Moreira P. I. (2014). Metformin in the diabetic brain: friend or foe? *Ann Transl Med*, 2(6), 54.
47. Gupta, A., Bisht, B., & Dey, C. S. (2011). Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like changes. *Neuropharmacology*, 60(6), 910–920.