



ALTERAÇÕES NOS PADRÕES DO ECOG DE RATOS INDUZIDOS AO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Eva Luana Almeida da Silva^{1,*}, Daniella Tavares Pessoa¹, Ardilles Juan Carlos Alves dos Santos^{1,2}, Leandro Álvaro de Alcantara Aguiar¹, Edbhergue Ventura Lola Costa¹, Romildo de Albuquerque Nogueira¹

¹ Laboratório de Biofísica Teórico/Experimental e Computacional - UFRPE; ²Departamento de Nutrição - UFPE
*eva.luana@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A glicose é principal fonte da energia para o cérebro dos mamíferos e o metabolismo desta molécula acaba fornecendo energia para funções cerebrais através da geração de ATP. Desregulação do metabolismo da glicose podem promover injúrias ao cérebro tanto através da hipoglicemia quanto da hiperglicemia, essas variações dos níveis glicêmicos plasmáticos podem ser apresentadas pelo indivíduo portador de diabetes. A glicose é a base para manutenção das células neuronais e não neuronais e também serve como precursora para síntese de neurotransmissores (TYCE e WONG, 1980; MERGENTHALER et al., 2013). Desregulação do metabolismo da glicose podem promover injúrias ao cérebro tanto através da hipoglicemia quanto da hiperglicemia (MERGENTHALER et al., 2013), essas variações dos níveis glicêmicos plasmáticos podem ser apresentadas pelo indivíduo portador de diabetes (HOFFMAN et al. 1989; CRYER, 2012).

O Diabetes Mellitus (DM) é uma desordem metabólica caracterizada pela hiperglicemia tanto no estado de jejum quanto pós-prandial, no qual o indivíduo normalmente manifesta polidipsia, poliúria e polifagia (TAPLIN e BARKER, 2008; BASCONES et al., 2011). DM é considerado um sério problema de saúde pública no Brasil e no mundo (FRANCIONI e SILVA, 2007), agravado pelo estilo de vida moderno, caracterizado por atividade física reduzida, obesidade aumentada e envelhecimento da população (WHITING et al, 2011). Segundo a OMS (2017), o número de pessoas diabéticas aumentou de 108 milhões em 1980 para 422 milhões em 2014. Provavelmente, o número de adultos com diabetes irá aumentar em 55% até 2035 (GUARIGUATA et al, 2014). Normalmente de 5 a 10% dos casos de diabetes se deve ao DM tipo 1 (DM1) que é resultado da destruição das ilhotas pancreáticas (TAPLIN e BARKER, 2008; BASCONES et al., 2011). Enquanto que o DM tipo 2 (DM2) incorpora aproximadamente 90% dos casos da doença, este tipo de diabetes é resultado tanto do aumento da resistência das células à insulina endógena quanto do defeito na secreção deste hormônio (SALTIEL e KAHN, 2001; BASCONES et al., 2011).

Têm sido identificadas complicações relacionadas ao DM e o sistema nervoso central (SNC), como exemplo, a encefalopatia diabética (BIESSELS; LUCHSINGER, 2009). A partir de técnicas de neuroimagem, pesquisadores forneceram dados sobre os efeitos do DM com mudanças estruturais no cérebro apontando para a atrofia cerebral, caracterizada pela redução do volume da matéria branca no núcleo caudado e regiões talâmicas (ROFEY, 2015). Estudo recente sugere que picos hiperglicêmicos transitórios estão associados a alterações elétricas cerebrais imediatas, e suas implicações clínicas imediatas devem ser pesquisadas mais profundamente (RACHMIEL, 2016). Uma maneira de investigar os possíveis efeitos do DM sobre a atividade elétrica cerebral é

através do eletrocorticograma (ECOG). O registro eletrocorticográfico, aparentemente aleatório, permite identificar padrões de ondas distintos que variam de acordo com o estado de consciência e em decorrência de determinadas doenças (AGUIAR et al., 2015).

Atualmente, uma excelente maneira de identificar alterações nos padrões de atividade elétrica cerebral é a aplicação de ferramentas matemáticas e computacionais, tais como: Espectro de Potência (EP), Análise da Flutuação Destendenciada (DFA) e Dimensão Fractal (DF) do espaço de fase reconstruído (AGUIAR et al., 2015; PESSOA et al., 2016; PESSOA et al., 2017).

Os sintomas do DM2 podem ser semelhantes aos do DM1, porém mais discretos, por isso, a doença leva mais tempo para ser diagnosticada, geralmente após o surgimento de complicações decorrentes da mesma (OMS, 2017). Desta forma, a utilização de novas ferramentas que auxiliem o diagnóstico prévio ou previsão de picos hiper ou hipoglicêmicos, comuns aos pacientes com diabetes, se tornam de suma importância. O objetivo deste estudo foi investigar, aplicando métodos matemáticos, possíveis alterações nos padrões da dinâmica cerebral, observáveis no registro do ECOG, em ratos submetidos à indução de DM2 a partir da estreptozotocina (STZ).

MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os procedimentos utilizando animais neste estudo foram realizados sob a vigência da Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal Rural de Pernambuco (CEUA/ UFRPE), Licença nº. 134/2018 e Processo nº 23082.016833/2018-62. Foram utilizados 10 ratos machos adultos (60 dias) da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus* var albinus), provenientes do biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal (DMFA). Os animais foram divididos em dois grupos, o GC - grupo controle e o GD2 - grupo induzido ao diabetes tipo 2, cada um com cinco animais. Para a indução do DM 2 os animais com 60 dias de idade pertencentes ao GD2 receberam uma dose de 60 mg/kg de STZ (Sigma Aldrich, St Louis, Missouri, EUA) e após 15 minutos foi administrada uma dose de 120 mg/kg de nicotinamida (Sigma Aldrich, St Louis, Missouri, EUA) diluída em tampão citrato por via intraperitoneal (NAYAK et al., 2014).

Aos 83 dias de idade dois eletrodos foram implantados no hemisfério esquerdo nas regiões parietal e frontal do crânio dos animais controle e induzidos a diabetes tipo 2. Após sete dias de administração de antibiótico e anti-inflamatório, os animais foram considerados aptos para o registro do ECOG (PESSOA et al., 2016). Os sinais do ECOG foram registrados aos 90 dias de idade, por um período de 30 minutos utilizando o aparelho EMG 410C (EMG

System do Brasil, São José do Campos, São Paulo, Brasil) conectado a um computador.

Os registros dos ECoG's foram segmentados em uma janela temporal de cinco minutos. Para cálculo do EP, os segmentos foram importados para o MATLAB versão 7.8 (MathWorks, Natick, Massachusetts, EUA) e foi calculada a densidade espectral de potência pelo método de Welch (1967) das seguintes frequências: delta (0-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-16 Hz) e beta (16-32 Hz). O método do DFA foi aplicado no ECoG total e nas ondas delta, teta, alfa e beta. Os segmentos também foram importados para o software OriginPro 9.0 (OriginLab Corporation, Northampton, Massachusetts, EUA) e filtrados com um filtro passa banda do tipo FFT (Fast Fourier Transform) para as análises de DF (método de contagem por caixas) do espaço de fase reconstruído do ECoG, e também das ondas mencionadas acima (AGUIAR et al., 2015; PESSOA et al., 2016; PESSOA, et al., 2017).

Inicialmente foi realizado o teste de Normalidade de Shapiro-Wilks, o qual evidenciou a distribuição não paramétrica dos dados. Desta forma, foi aplicado o teste de Mann-Whitney entre o grupo de animais controle e com DM2. Os resultados foram expressos através de mediana \pm desvio interquartil, e, os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os EP foram construídos para frequências na faixa de 0,5 a 30Hz (Figura 1) para os ambos os grupos, GC e GD2. As análises das potências médias nas diferentes faixas de frequências (delta (0,5 à 4,0), teta (4,0 à 8,0), alfa (8,0 à 12,0) e beta (12,0 à 30,0) não mostraram diferenças significativas (Figura 2).

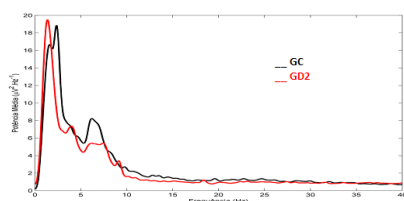


Figura 1 - EP de um animal do GC (preto) e GD2 (vermelho).

No EP, como exemplificado na Figura 1, pode ser observado que os ritmos teta e delta prevaleceram nos animais de ambos os grupos. Como essas duas ondas estão relacionadas aos diferentes estágios de sono (SCHACTER, 1977) e os registros foram realizados durante o dia, a predominância dessas ondas é natural em decorrência dos ratos serem animais noturnos.

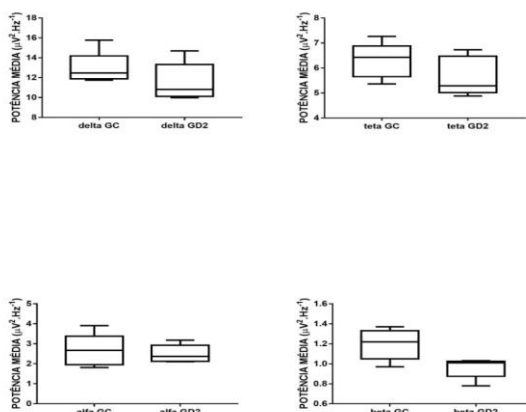


Figura 2 - Potência média das ondas delta, teta, alfa e beta do EP. Nenhuma diferença

estatisticamente significativa foi observada.

O EP foi uma ferramenta útil para subdividir o ECoG em bandas a serem analisadas pelos métodos não-lineares, entretanto não revelou alterações significativas entre o GC e GD2. Isso pode dever-se ao fato de que o parâmetro determinado no espectro de potência é a potência média (WELCH, 1967). Esta potência é calculada através da integral sob a curva do espectro, e, portanto, apesar das duas curvas (grupo controle e diabético) apresentarem comportamentos ligeiramente distintos, quando analisados em cada valor de frequência seus efeitos se compensam e por isso nenhuma alteração significativa foi observada na densidade espectral dos grupos controle e diabético. Desta forma o espectro de potência não foi considerado um método suficientemente sensível para descrever quantitativamente as possíveis diferenças entre os dois espectros analisados nesta pesquisa.

Ao analisar a correlação de longo alcance (DFA) do ECoG total não houve alteração significativa entre os parâmetros α do DFA (α -DFA) entre os GC e GD2 ($p = 0,2143$) (Figura 3). Isto pode ter ocorrido pelo fato do ECoG possuir grandes e pequenas flutuações, de maneira que o método do DFA não foi sensível em mensurar a alteração entre os grupos avaliados. Este resultado está de acordo com publicação de Bachmann et al. (2018), no qual é sugerido que o DFA monofractal, pode não descrever a correlação de longo alcance em séries com grandes flutuações.

No entanto, quando a técnica do DFA foi aplicada às diferentes faixas de frequências (ondas delta, teta, alfa e beta), os valores dos α -DFA obtidos mostraram diferenças estatisticamente significativas para todas as ondas analisadas (Figura 3).

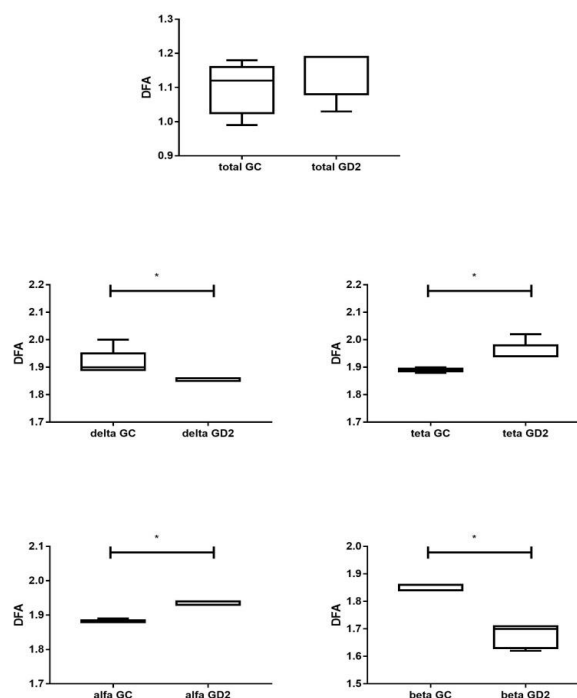


Figura 3 - DFA do ECoG total e das ondas delta, teta, alfa e beta. (*) representa uma diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$).

Este resultado indica que o DM2 é capaz de promover alterações na dinâmica cerebral. O estudo de Cui et al. (2014) mostrou uma redução da atividade de várias regiões do cérebro pela DM2, usando métodos que representam as características dos sinais globais da ressonância magnética funcional em estado de repouso. Os trabalhos de Juhl et al. (2010) e Snogdal et al. (2012) com eletroencefalograma identificaram a hipoglicemia promovida pela

DM1, assim mostrando a influência da diabetes na atividade cerebral.

Nossos resultados mostram que os valores de α do DFA para os ritmos delta e beta tiveram uma diminuição da correlação de longo alcance persistente, com delta variando de $\approx 1,90$ para $\approx 1,86$ e beta de $\approx 1,86$ para $\approx 1,61$. Para os ritmos alfa e teta houve um aumento da correlação, em alfa de $\approx 1,88$ para $\approx 1,93$, e em teta de $\approx 1,89$ para $\approx 1,94$. Tais alterações encontradas na eletrofisiologia cerebral podem estar relacionadas com as anormalidades da substância branca e cinzenta do cérebro, semelhantes às observadas em adolescentes com DM2 (NOUWEN et al., 2017). Além do mais, há indícios de atrofia cerebral, com redução de substância cinza e desmielinização em substância branca em adolescentes com DM2 (WU et al., 2017).

Oscilações de estado hiper e hipoglicêmicos são comuns aos pacientes com DM, e a hipoglicemia que ocorre em pessoas com diabetes tipo 2 que são tratadas com insulina podem levar a uma redução da função cognitiva e aumento dos riscos para a morbidade e a mortalidade (BLUMER e CLEMENT, 2017). Estes resultados podem indicar que perante a falta de controle glicêmico dos animais pertencentes ao GD2 pode ter havido comprometimento da função cognitiva e por isso, o ECoG apresentou alterações, como mostrado por Cooray et al. (2011) e Nayak et al. (2014).

A DF do espaço de fase reconstruído (EFR) do ECoG total não revelou alteração ($p = 0,4206$) (Figura 4), da mesma maneira que o resultado obtido a partir do α -DFA também não o fez. Para os valores da DF do EFR das ondas foram identificadas alterações significativas para as ondas delta e alfa (Figura 4).

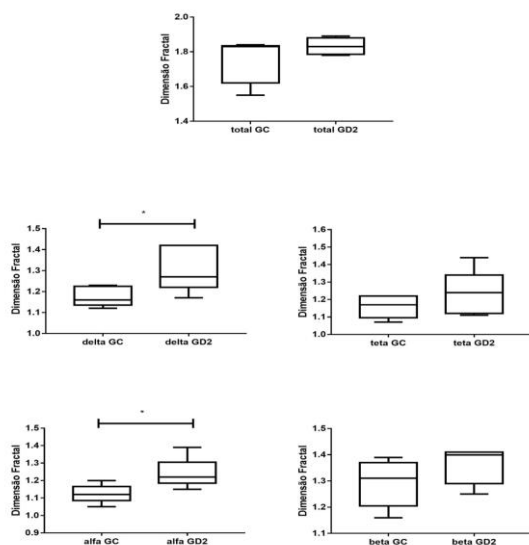


Figura 4 - DF (contagem por caixas) para o ECoG total, e as ondas delta, teta, alfa e beta. (*) representa uma diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$).

A DF já foi utilizada para estudar a complexidade do sinal de EEG induzido pela hipoglicemia, mostrando que este parâmetro é eficiente como um indicador quantitativo de alterações no EEG. Esta parametrização é importante para compreender como a hipoglicemia afeta a função cerebral e para desenvolver sistemas automáticos capazes de detectar hipoglicemia quase em tempo real e nas condições de vida diária (SCARPA et al., 2017).

Em nossos achados, a DF sempre teve um aumento nos animais do GD2 em relação ao GC, apesar disso, assim como no DFA, para o ECoG total não houve alteração significativa ($p = 0,42$). Contudo, as ondas delta e alfa tiveram um aumento considerado

estatisticamente significativo, em delta variando de $\approx 1,12$ para $\approx 1,27$ ($p = 0,0238$), e em alfa de $\approx 1,12$ para $\approx 1,22$ ($p = 0,0159$).

Há relação entre EEG avaliado visualmente, lesões subclínicas da substância branca e as fontes do ritmo alfa em pessoas com comprometimento cognitivo leve (Kramberger et al., 2017). Também, no referido estudo, foi observado atrofia do hipocampo, que é uma área associada ao desenvolvimento de memória e aprendizagem. A pesquisa realizada por Moretti et al (2017) comprova uma relação inversamente proporcional entre a potência alfa e o metabolismo da glicose, em que regiões com possíveis atrofia, a entrada de glicose é prejudicada e com a redução do metabolismo local de glicose surge uma predominância de potência alfa.

Ainda em Moretti et al (2017), há, por exemplo, atrofia hipocampal, que é a região responsável pelo desenvolvimento de memória e aprendizagem. Resultados semelhantes encontrados por Kadir et al (2010), no qual identificaram o declínio do metabolismo da glicose em consonância com o declínio da cognição cerebral durante a confirmação e progressão da doença de Alzheimer (DA). Atualmente é considerada uma relação íntima entre o DM2 e a DA. Estudos recentes demonstraram que a glicemia elevada em indivíduos não diabéticos aumenta o risco de demência em 18% e está associada ao declínio cognitivo, e à redução do volume hipocampal. Os principais mecanismos celulares e moleculares sobre como os neurônios se tornam resistentes à insulina em DA e como a sinalização de insulina prejudicada na DA está ligada a deficiências sinápticas e de memória. O DM2 se apresenta como um fator de risco para a DA, pois o padrão de A β 1-42 (biomarcador para a DA) do fluido cérebro espinhal e alterações de A β do córtex cerebral em pessoas com DM2 sugerem que o DM2 pode aumentar o risco de DA através de um mecanismo patológico associado à doença. Inclusive já se considera em determinadas literaturas que a DA é uma forma de DM tipo 3 (KANDIMALLA et al 2017; LI et al, 2017; VIEIRA et al 2018).

Em estudo recente, Cuevas (2017) revelou o comprometimento cognitivo do DM2 e a necessidade de recursos para suporte e monitoramento de detecção de déficits cognitivos. Cerca de 193 milhões de pessoas têm diabetes não diagnosticada e a DM2 é responsável por mais de 90% dos pacientes com diabetes, desta forma, a detecção precoce através de programas de triagem multidisciplinares, podem reduzir a morbidade e a mortalidade prevenindo ou adiando complicações (CHATTERJEE, 2017).

A análise matemática do ECoG pode revelar alterações e contribuir para esse diagnóstico, como foi observado em nossos resultados a partir da análise do DFA e da DF do EFR das ondas do ECoG. Em pesquisa recente realizada por Nakisa et al. (2017), foi sugerida a análise do EEG com base em computação evolutiva, utilizando diferentes algoritmos em combinação de tempo e frequência apresentando desempenho mais eficiente, em comparação com o uso de recursos que só usam tempo ou frequência, logo, nossos achados podem contribuir para a elaboração de métodos computacionais mais eficientes para serem aplicados na rotina médica.

Contudo, mais estudos são necessários para comprovação e conhecimento aprofundado sobre os reais efeitos da DM2 no tecido cerebral e consequentemente na dinâmica cerebral. E ainda, se faz necessária a elucidação de como realmente estão associadas às DA, DM2, e provável DM3, dado o aumento exponencial no número de pessoas acometidas pela DM2.

CONCLUSÕES

Este trabalho mostra a associação entre Diabetes tipo 2 e alterações no comportamento da atividade cerebral registrada pelo ECoG. O principal resultado desse estudo é que a partir dos métodos utilizados há evidências da ação do DM2 sobre os

principais ritmos que compõem o EcoG. Em especial às ondas alfa, envolvidas com regiões cerebrais responsáveis pela formação de memória, como o hipocampo, por exemplo.

Além disso, há indícios que indicam uma real associação entre o DM2 e a Doença de Alzheimer, corroborando com um termo atualmente encontrado na literatura, seria o DM3. Talvez, a partir desse estudo seja possível o vultumbre de novas pesquisas neste âmbito, para que futuramente haja a elucidação dos mecanismos que possivelmente conectam essas duas doenças.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, L. A. A. et al. Long-term correlation of the electrocorticogram as a bioindicator of brain exposure to ionizing radiation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, n. AHEAD, p. 00-00, 2015.
- BACHMANN, Maie et al. Methods for classifying depression in single channel EEG using linear and nonlinear signal analysis. *Computer methods and programs in biomedicine*, v. 155, p. 11-17, 2018.
- BASCONES-MARTINEZ, Antonio et al. Periodontal disease and diabetes-Review of the Literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, v. 16, n. 6, p. e722-9, 2011.
- BIESSELS, Geert Jan; LUCHSINGER, Jose A. (Ed.). *Diabetes and the Brain*. New York, NY, USA: Humana Press, 2009.
- BLUMER, Ian; CLEMENT, Maureen. Type 2 diabetes, hypoglycemia, and basal insulins: ongoing challenges. *Clinical therapeutics*, v. 39, n. 8, p. S1-S11, 2017.
- COORAY, Gerald et al. Effects of intensified metabolic control on CNS function in type 2 diabetes. *Psychoneuroendocrinology*, v. 36, n. 1, p. 77-86, 2011.
- CUEVAS, Heather. Assessment of Cognitive Function in Type 2 Diabetes. *The Journal for Nurse Practitioners*, v. 13, n. 7, p. e311-e315, 2017.
- CUI, Ying et al. Altered spontaneous brain activity in type 2 diabetes: a resting-state functional MRI study. *Diabetes*, v. 63, n. 2, p. 749-760, 2014.
- FRANCIONI, Fabiane Ferreira; SILVA, Denise Guerreiro Vieira da. The process of people with Diabetes Mellitus living helthful through a living group. *Texto & Contexto-Enfermagem*, v. 16, n. 1, p. 105-111, 2007.
- GUARIGUATA, Leonor et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes research and clinical practice*, v. 103, n. 2, p. 137-149, 2014.
- Hoffman RG, Speelman DJ, Hinnen DA, Conley KL, Guthrie RA, HOFFMAN, Richard G. et al. Changes in cortical functioning with acute hypoglycemia and hyperglycemia in type I diabetes. *Diabetes care*, v. 12, n. 3, p. 193-197, 1989.
- JUHL, Claus B. et al. Automated detection of hypoglycemia-induced EEG changes recorded by subcutaneous electrodes in subjects with type 1 diabetes—the brain as a biosensor. *Diabetes research and clinical practice*, v. 88, n. 1, p. 22-28, 2010.
- KADIR, Ahmadul et al. Positron emission tomography imaging and clinical progression in relation to molecular pathology in the first Pittsburgh Compound B positron emission tomography patient with Alzheimer's disease. *Brain*, v. 134, n. 1, p. 301-317, 2010.
- KANDIMALLA, Ramesh; THIRUMALA, Vani; REDDY, P. Hemachandra. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A critical appraisal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, v. 1863, n. 5, p. 1078-1089, 2017.
- KRAMBERGER, Milica G. et al. Subclinical white matter lesions and medial temporal lobe atrophy are associated with EEG slowing in a memory clinic cohort. *Clinical Neurophysiology*, v. 128, n. 9, p. 1575-1582, 2017.
- LI, Wei et al. Type 2 diabetes mellitus and cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarker amyloid β 1-42 in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative participants. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, v. 10, p. 94-98, 2018.
- MERGENTHALER, Philipp et al. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends in neurosciences*, v. 36, n. 10, p. 587-597, 2013.
- MORETTI, Davide Vito et al. Cerebral PET glucose hypometabolism in subjects with mild cognitive impairment and higher EEG high-alpha/low-alpha frequency power ratio. *Neurobiology of aging*, v. 58, p. 213-224, 2017.
- NAKISA, Bahareh et al. Evolutionary computation algorithms for feature selection of EEG-based emotion recognition using mobile sensors. *Expert Systems with Applications*, v. 93, p. 143-155, 2018.
- NAYAK, Yogendra et al. Antidiabetic activity of benzopyrone analogues in nicotinamide-streptozotocin induced type 2 diabetes in rats. *The Scientific World Journal*, v. 2014, 2014.
- NOUWEN, Arie et al. Microstructural abnormalities in white and gray matter in obese adolescents with and without type 2 diabetes. *NeuroImage: Clinical*, v. 16, p. 43-51, 2017.
- PESSOA, Daniella et al. Analysis of electrocorticographic patterns in rats fed standard or hyperlipidic diets in a normal state or during status epilepticus. *Nutritional neuroscience*, v. 19, n. 5, p. 206-212, 2016.
- PESSOA, Daniella Tavares et al. Effect of diet with omega-3 in basal brain electrical activity and during status epilepticus in rats. *Epilepsy research*, v. 137, p. 33-38, 2017.
- RACHMIEL, M. et al. Hyperglycemia is associated with simultaneous alterations in electrical brain activity in youths with type 1 diabetes mellitus. *Clinical Neurophysiology*, v. 127, n. 2, p. 1188-1195, 2016.
- ROFEY, Dana L. et al. Brain volume and white matter in youth with type 2 diabetes compared to obese and normal weight, non-diabetic peers: A pilot study. *International Journal of Developmental Neuroscience*, v. 46, p. 88-91, 2015.
- SCARPA, Fabio et al. Hypoglycemia-induced EEG complexity changes in Type 1 diabetes assessed by fractal analysis algorithm. *Biomedical Signal Processing and Control*, v. 38, p. 168-173, 2017.
- SCHACTER, Daniel L. EEG theta waves and psychological phenomena: A review and analysis. *Biological psychology*, v. 5, n. 1, p. 47-82, 1977.
- SNOGDAL, Lena Sønder et al. Detection of hypoglycemia associated EEG changes during sleep in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, v. 98, n. 1, p. 91-97, 2012.
- TAPLIN, Craig E.; BARKER, Jennifer M. Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity*, v. 41, n. 1, p. 11-18, 2008.
- TYCE, Gertrude M.; WONG, Kar-Lit. Conversion of glucose to neurotransmitter amino acids in the brains of young and aging rats. *Experimental gerontology*, v. 15, n. 6, p. 527-532, 1980.
- VIEIRA, Marcelo NN; LIMA-FILHO, Ricardo AS; DE FELICE, Fernanda G. Connecting Alzheimer's disease to diabetes: underlying mechanisms and potential therapeutic targets. *Neuropharmacology*, v. 136, p. 160-171, 2018.
- WELCH, Peter. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on audio and electroacoustics*, v. 15, n. 2, p. 70-73, 1967.
- WHITING, David R. et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*, v. 94, n. 3, p. 311-321, 2011.
- WU, Guangyao et al. Brain gray matter changes in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of whole-brain voxel-based morphometry study. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 31, n. 12, p. 1698-1703, 2017.