

Declínio cognitivo e demência em diabéticos: uma revisão de literatura

Cognitive decline and dementia in diabetics: a literature review

JÚLIA FERNANDES NOGUEIRA

Discente do curso de Medicina - UNIPAM

E-mail: juliafernandes@unipam.edu.br

BÁRBARA QUEIROZ DE FIGUEIREDO

Discente do curso de Medicina - UNIPAM

E-mail: barbarafigueiredo@unipam.edu.br

GISELLE CUNHA BARBOSA SAFATLE

Professora orientadora - UNIPAM

E-mail: giselle@unipam.edu.br

Resumo: Introdução: O *diabetes mellitus* (DM) é um conjunto de patologias que possuem, em comum, a hiperglicemia crônica. Estudos prospectivos dão suporte à ligação entre DM2 e hiperinsulinemia com o desenvolvimento da doença de Alzheimer e outros tipos de demência. Metodologia: Revisão integrativa de literatura acerca dos efeitos fisiopatológicos do DM2 sobre a cognição. Resultados e discussão: são observados em pacientes diabéticos decréscimos cognitivos que podem ser reconhecidos em todas as faixas etárias, assim como produtos de glicação (PAFG) no estresse oxidativo e acúmulo de substância β -amiloide intracerebral, insulina e IGF-1 e IGF2, além de alterações micro e macrovasculares que podem agravar o declínio cognitivo. Conclusão: há uma associação do aumento da incidência de déficit cognitivo decorrente do diabetes mellitus. Disfunção do receptor de insulina, hipometabolismo cortical e maior expressão de citocinas inflamatórias corroboram o declínio cognitivo e a demência.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Fisiopatologia. Declínio cognitivo. Demência.

Abstract: *Introduction:* Diabetes mellitus (DM) is a set of pathologies that have, in common, chronic hyperglycemia. Prospective studies support the link between T2DM and hyperinsulinemia with the development of Alzheimer's disease and other types of dementia. *Methodology:* Integrative literature review on the pathophysiological effects of DM2 on cognition. *Results and discussion:* Cognitive decline is observed in diabetic patients and is seen in all age groups, as well as glycation products (PAFG) in oxidative stress and accumulation of an intracerebral β -amyloid substance, insulin, and IGF-1 and IGF2, and macrovascular changes that may exacerbate the cognitive decline. *Conclusion:* There is an association of increased incidence of cognitive impairment due to diabetes mellitus. Insulin receptor dysfunction, cortical hypometabolism, and increased expression of inflammatory cytokines corroborate cognitive decline and dementia.

Keywords: Diabetes mellitus. Physiopathology. Cognitive decline. Dementia.

1 INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* (DM) é um conjunto de patologias que possuem, em comum, a hiperglicemia crônica (OMS, 2006). No DM do tipo 1 (DM1), ocorre uma deficiência total ou quase total da produção de insulina pelas células β das ilhotas pancreáticas (ilhotas de Langerhans). Na maioria dos casos, esse déficit de secreção de insulina deriva da destruição das células β por mecanismos de autoimunidade, e pequena parte dessa falência de produção é considerada idiopática. Já o DM do tipo 2 (DM2) é uma patologia de herança poligênica desencadeada, na maioria das vezes, por fatores ambientais como sedentarismo e hábitos alimentares pouco saudáveis. Isto culmina com aumento do tecido adiposo corporal (especialmente visceral) e produção de citocinas inflamatórias por esse tecido. A ação dessas citocinas em todo o corpo determina resistência à ação da insulina nos tecidos.

Embora a resistência insulínica seja o mecanismo fisiopatológico básico do DM2, por ocasião do diagnóstico, sempre há deficiência da produção insulínica em graus variáveis. O DM cursa, ao longo do tempo, com sérias e incapacitantes complicações como doenças macrovasculares, microvasculares e neurológicas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017; IDF, 2019; ADA, 2021).

Globalmente, 35.6 milhões de pessoas estão vivendo com demência; a previsão é de que a prevalência duplique em 20 anos em função, principalmente, do envelhecimento populacional. A literatura científica recente tem descrito a perda da capacidade cognitiva e a própria demência como uma das complicações neurológicas associadas ao DM. Porém, essa possível correlação não encontra consenso em todos os estudos. Fatores de risco para demência incluem idade e predisposição genética. Além disso, a associação entre DM2 e as alterações neurobiológicas subjacentes observadas em pacientes com doença de Alzheimer estão sendo estabelecidas. Estudos prospectivos dão suporte a essa ligação entre DM2 e hiperinsulinemia com desenvolvimento da doença de Alzheimer e outros tipos de demência. Entretanto, nem todas as pesquisas confirmam essa relação. Aparentemente existe uma plausibilidade biológica que explique uma relação de causalidade entre DM e déficit cognitivo com evolução para estados demenciais ou não.

Portanto, esta revisão objetiva identificar os fatores de risco e mecanismos fisiopatológicos que ligam o DM 2 ao comprometimento da cognição e à demência, descrevendo os processos de avaliação mais comuns para abordagem da capacidade cognitiva, listando os fatores de risco para demência em pacientes diabéticos e as alterações cognitivas mais prevalentes, além de descrever o que diz a literatura científica sobre os processos pelos quais as disfunções metabólicas ligadas ao DM podem predispor ou desencadear a perda cognitiva ou demência em pacientes diabéticos.

2 METODOLOGIA

A proposta consiste em uma revisão integrativa de literatura a respeito dos efeitos fisiopatológicos do DM2 sobre a cognição. Para elaboração da questão de pesquisa da revisão integrativa, foram utilizados os seguintes passos: identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; estabelecimento de critérios de inclusão e

exclusão; identificação e seleção dos estudos; categorização dos estudos selecionados; análise e interpretação dos resultados e apresentação da revisão/síntese do conhecimento. O estudo consistiu em uma pesquisa sobre o que diz a literatura recente sobre os mecanismos fisiopatológicos que ligam o DM à redução da cognição e à demência.

Reconhecido o problema em pauta, foram realizados os cruzamentos entre os descritores (“Diabetes mellitus type 2” AND “physiopathology”), (“Diabetes mellitus type 2 AND “Dementia”), (“Dementia” AND “physiopathology” AND “Diabetes mellitus type 2”), (“Diabetes mellitus tipo 2” AND “demência” AND “fisiopatologia”). Foram incluídos artigos originais, publicados no período de 2017 a 2021, em periódicos revisados por pares, nos idiomas português, inglês e espanhol, de acesso integral ao conteúdo. Artigos publicados anteriormente a esse intervalo de tempo, considerados relevantes para o entendimento do tema, também foram incluídos. A busca se deu nas seguintes bases de dados: PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), EBSCOhost, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO). Essa busca do material foi realizada entre os meses de agosto e novembro de 2021, seguidos de análise e construção da revisão integrativa de literatura acerca do tema proposto.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2

O *diabetes mellitus* (DM) possui alta incidência e prevalência e uma crescente morbimortalidade em todo o mundo. De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF), em 2019 havia 463 milhões com DM. A forma mais comum de DM é o DM2, que corresponde a 90-95% dos casos diagnosticados (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). A fisiopatologia do DM2 está intimamente ligada à resistência dos tecidos à ação da insulina. Para compreensão da resistência à insulina, é importante entender a base da ação desta e suas cascatas de sinalização.

Em uma situação fisiológica, um aumento da glicose sanguínea, desencadeado pela alimentação, estimula a liberação de insulina pelas células β pancreáticas. A ligação da insulina aos receptores de membrana determina a captação de glicose pelas células. Esta, por sua vez, será direcionada para as cascatas de fornecimento de energia ou armazenada como glicogênio principalmente no fígado, músculo e tecido adiposo. O transporte transmembrana de glicose se dá através dos transportadores de glicose (GLUTs). Eles são os responsáveis por permear o transporte de glicose através das membranas celulares. São 5 tipos de GLUT em todo o corpo, sendo o GLUT4 um dos mais importantes (presente nos músculos e tecido adiposo). Sob o estímulo da insulina, eles são mobilizados do citosol (onde ficam submersos) e se ligam à membrana celular para exercer sua função de transporte da glicose para o interior da célula. No cérebro, em função da absoluta necessidade da glicose pelo tecido neural, esse transporte prescinde da presença da insulina para o transporte através dos receptores. (HANG *et al.*, 2019; MARCONDES, 2007).

O DM2 resulta de graus variáveis de resistência tecidual à insulina e deficiência relativa na secreção do hormônio pelas células β pancreáticas. Apesar de possuir herança familiar poligênica ainda não totalmente esclarecida, o fator ambiental é muito relevante para o desenvolvimento dessa patologia. As dietas hipercalóricas e o sedentarismo são os principais contribuintes para a obesidade, que é o principal fator de risco para o desenvolvimento do DM2 (DEFRONZO, 2009). O acúmulo de gordura, especialmente no tecido adiposo visceral, condiciona a produção de citocinas inflamatórias que antagonizam as ações teciduais da insulina (resistência insulínica). (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Os mecanismos fisiopatológicos que ligam a hiperglicemia a várias alterações no fluxo das vias metabólicas assim como a glicação anormal das proteínas (sendo a hemoglobina glicada um parâmetro para estimativa dessa glicação e avaliação do controle glicêmico nas últimas 6 a 8 semanas) levam ao desenvolvimento de complicações tardias relacionadas ao DM. As complicações mais evidentes são as microvasculares, macrovasculares e neurológicas. São descritas alterações neurológicas e neuropsicológicas como acidente vascular encefálico, transtorno de ansiedade, transtorno depressivo, redução da cognição, agravo da epilepsia e encefalopatia diabética (PRASAD *et al.*, 2014; AGASHE, 2018). A literatura relata danos neurológicos estruturais e funcionais em pacientes com DM (MARZELLI, 2014).

A disfunção cognitiva tem sido, cada vez mais, reconhecida como uma importante comorbidade associada ao DM. Diferentes tipos de disfunção cognitiva são reconhecidos em pessoas que vivem com DM. Decréscimo cognitivo relativamente subclínico até quadros de déficits mais avançados podem ser reconhecidos em todas as faixas etárias. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). Embora já se tenha definido o DM como uma condição de risco tanto para o desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA) como para a demência vascular, o maior desafio é apontar, a partir do espectro dos mecanismos fisiopatológicos do DM que afetam o cérebro, que contribuem para o desenvolvimento da demência. O risco de desenvolver a DA aumenta gradualmente ao longo do tempo em associação ao DM (LOPES *et al.*, 2018).

3.2 COGNIÇÃO: CLASSIFICAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

O termo *cognição* refere-se aos processos mentais como pensamento, memória, aprendizagem, inteligência, raciocínio, atenção, tomada de decisões, percepção visual e coordenação motora, os quais permitem que o indivíduo, ao usá-los, adquira e administre informações. No entanto, de acordo com Wechsler *et al.*, (2011), o conceito de inteligência tem sido amplamente discutido; pode ser considerada um conjunto de capacidades específicas que incluem várias capacidades mentais distintas, como raciocínio abstrato, aptidões perceptivas e verbais e rapidez de processamento, que, em conjunto, refletem a capacidade global do indivíduo.

O declínio da capacidade cognitiva pode ser devido, em parte, a alterações dos processos fisiológicos do envelhecimento, associados à diminuição da produção de acetilcolina, de plasticidade de receptores colinérgicos muscarínicos e da função desses receptores (CANÇADO *et al.*, 2017). Nessa situação específica, o declínio cognitivo não chega a interferir significativamente nas atividades de vida diária (AVDs), pois apenas

algumas funções cognitivas estarão alteradas, como a atenção e a memória. Contudo, em situações nas quais esse declínio cognitivo se apresenta de forma mais acentuada, ele poderá representar um estágio de transição para os transtornos neurocognitivos de variados graus, chegando ao quadro demencial (SCHMIDT *et al.*, 2018).

A demência é definida como a perturbação de várias funções cognitivas com prejuízo funcional. Estima-se que, em todo o mundo, haja, aproximadamente, 50 milhões de pessoas vivendo com algum tipo de demência ou transtorno neurocognitivo maior. Esses índices progressivos colocam o tema *demência* como prioridade nos ambientes de discussão sobre aspectos relacionados a cuidados de saúde do idoso (WHO, 2017).

A demência caracteriza-se por um decréscimo cognitivo comparado à cognição prévia do indivíduo, sendo uma degeneração crônica e, geralmente, irreversível. Os principais sintomas da demência são a redução da memória em graus variáveis, dificuldade de localização espacial, redução do grau de atenção e concentração e distúrbios neuropsíquicos, como depressão, agitação e agressividade. O declínio cognitivo abrange campos de memória, atenção e funções executivas, assim como déficit motor, haja vista que os déficits cognitivos que são observados no envelhecimento estão relacionados a alterações neurofisiológicas, como diminuição do fluxo sanguíneo no cérebro, neurodegeneração, neuroinflamação crônica e diminuição da sinalização cerebral de insulina (HAAS, 2017). Podem ser visualizados, no Quadro 1, alguns tipos de alterações relacionadas à demência e diagnósticos diferenciais a serem relacionados.

Quadro 1: Diagnóstico diferencial etiológico das demências

Alterações base da demência	Diagnósticos diferenciais
Neurodegenerativas	Doença de Alzheimer, demência por corpos de Levy, demência por doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva, atrofia de múltiplos sistemas, degeneração córtico-basal, demência fronto-temporal.
Vasculares	Doença difusa de substância branca, isquemias cerebrais, hematoma subdural crônico, lesão por hipóxia.
Infeciosas	HIV, tuberculose, neurosífilis, leucoencefalopatia multifocal progressiva.
Neoplásicas	Tumores primários, metástases, síndromes paraneoplásicas.
Autoimunes	Vasculites, esclerose múltipla, sarcoidose.
Endocrinopatias	Hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência adrenal, hipercortisolismo, hipoparatiroidismo, hiperparatiroidismo.
Metabólicas	Nefropatias, hepatopatias, encefalopatia de Wernicke, deficiência de vitamina B12.
Traumáticas	Lesão axônico-difusa, demência pugilística.
Tóxicas	Alcoolismo, drogas, medicamentos, metais pesados.

Fonte: CANÇADO; ALANIS; HORTA, 2017.

Os tipos de demência mais comumente associados ao DM2 são a doença de Alzheimer (DA) e a demência vascular. A DA é o tipo mais comum de demência (60 a 70% dos casos no mundo) (OMS, 2017). Os fatores causais associados à DA são objeto de grande número de estudos, mas ainda não se tem uma teoria unificadora de todos os

possíveis mecanismos fisiopatológicos. Um dos mecanismos fisiopatológicos descritos é a redução de acetilcolina na fenda sináptica dos neurônios cerebrais com formação de placas beta amiloides, fosforilação de proteína tau, apoptose, inflamação e degeneração cerebral. Já a demência vascular é caracterizada por lesões dos vasos cerebrais pela doença aterosclerótica. Os fatores de risco para desenvolvimento da demência vascular são a hipertensão arterial, DM, hipercolesterolemia e doenças cardiovasculares. Os sintomas não são homogêneos entre os tipos de demência; a clínica é muito variável e progressiva e geralmente cursa com rápida evolução e exacerbação de sintomas.

3.3 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

A avaliação neuropsicológica é uma abordagem que tem como objetivos compreender, descrever e avaliar como o funcionamento cerebral de um paciente influencia suas capacidades cognitivas, como memória, atenção, concentração, raciocínio, linguagem, comportamento, personalidade, humor e capacidade funcional. Segundo Gil *et al.* (2009), a avaliação é composta por testes que induzem o examinado a realizar tarefas que requerem uso de funções isoladas, e a interpretação dos resultados ocorre através da análise quantitativa e, principalmente, qualitativa, durante a execução dos testes.

3.3.1 Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)

De fácil e rápida aplicação, O Mini-Exame do Estado Mental possibilita que várias questões sejam agrupadas nos domínios cognitivos: orientação temporal, orientação espacial, atenção, cálculo, linguagem, construção visuo-espacial, registro e evocação, que foi construído de forma que cada item fosse pontuado como 0 ou 1, ou seja, de acordo com a realização ou não da tarefa, num total máximo de 30 pontos (GIL *et al.*, 2009).

3.3.2 Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA)

A MoCA é uma breve avaliação cognitiva, sendo uma ferramenta de triagem com alta sensibilidade e especificidade para detecção de comprometimento cognitivo leve. É um teste com um tempo médio de administração de 10 minutos, que cobre domínios cognitivos importantes. Devido à estrutura do teste, é viável para uso em ambientes clínicos em que o tempo disponível para avaliação é frequentemente limitado. A original versão é uma ferramenta de triagem recomendada para pessoas com pelo menos 4 anos de escolaridade (AMATNEEKS; HAMDAN, 2019).

3.4 ALTERAÇÕES COGNITIVAS NO PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2

Segundo Yeung *et al.* (2009), a função cognitiva no DM2 pode estar alterada, principalmente pelas lesões celulares ocasionadas pelo estresse oxidativo de episódios de hiperglicemia e hipoglicemia, sendo ações geradoras de déficit da memória episódica, da fluência verbal e do funcionamento executivo. Alguns estudos mostram a

hipoglicemia desencadeando uma cascata de acontecimentos que conduzem à produção de aminoácidos, ao influxo de cálcio, à ativação de proteases e, ainda, prejuízos para a estrutura cerebral. Existe uma elevada concentração de receptores de insulina e transportadores de glicose intracelular no hipocampo, o que representa uma região de importância para a formação da memória e para o possível envolvimento nos declínios cognitivos.

Por outro lado, a hiperglicemia pode ocasionar mudanças na plasticidade sináptica que podem afetar a neurotransmissão aminérgica, prejudicando o transporte de glicose através da barreira hematoencefálica e reduzindo a atividade da Na⁺/K⁺-ATPase nas membranas plasmática. Segundo Downer *et al.* (2016), pessoas diabéticas diagnosticadas têm 170% mais chances de manifestar deficiência cognitiva grave do que não diabéticos. Haveria uma correlação entre o agravamento do declínio cognitivo com a idade avançada dos pacientes, tendo em vista a prevalência do DM2 em adultos acima de 40 anos, perseverando nas idades subsequentes. Para os autores, haveria relações negativas entre a hemoglobina glicada (HbA1c) e o estado cognitivo do adulto, buscando evidências de que índices elevados de HbA1c favoreçam o déficit cognitivo e, conseqüentemente, a seqüência do tratamento do paciente.

Dessa forma, o quadro 2 descreve os principais achados da literatura no que diz respeito às alterações cognitivas no paciente diabético.

Quadro 2: Resultados bibliográficos referentes a alterações cognitivas no paciente diabético

Referência	Principais achados
BIESSELS; DESPA, 2018	Em adultos com DM2, os déficits no funcionamento cognitivo podem ser divididos em três estágios diferentes, de acordo com a gravidade: decréscimos cognitivos associados ao diabetes, comprometimento cognitivo leve (MCI) e demência. Revisões sistemáticas e metanálises estimam o risco relativo para todos os tipos de demência em 1,73 (1,65-1,82), para a doença de Alzheimer (DA) em 1,53, (1,42-1,63) e para demência vascular em 2,27 (1,94-2,66) para pessoas com diabetes em comparação com aquelas sem.
HOLINGUE <i>et al.</i> , 2018	A restrição do sono diminui a tolerância à glicose e aumenta os níveis de cortisol à noite. A duração do sono curta (5 horas ou menos) e longa (9 horas ou mais) é associada à tolerância à glicose diminuída e ao aumento do risco de diabetes em homens e mulheres com mais de 50 anos.
BAVARESCO <i>et al.</i> , 2017	Um episódio de hipoglicemia pode levar ao déficit cognitivo temporário, porém, o efeito em longo prazo de episódios recorrentes de hipoglicemia na função cognitiva ainda é controverso.
NEERGARD <i>et al.</i> , 2017	Depois dos 70 anos, a DM2 parece produzir declínio cognitivo mais rápido e pode aumentar a ocorrência de mudanças patológicas associadas com doença da demência vascular ou Alzheimer.
SAEDI <i>et al.</i> , 2017	No caso de hipoglicemia, estudos mostram que ela desencadeia uma cascata de eventos levando à produção de aminoácidos, influxo de cálcio, ativação de proteases e conseqüente lesão da estrutura cerebral.

SOUSA <i>et al.</i> , 2020	O hipocampo é uma região de extrema importância para formação de memória e de grande envolvimento em distúrbios cognitivos. Nessa região cerebral, há uma alta concentração de receptores de insulina e transportadores intracelulares de glicose, e isso pode explicar o déficit cognitivo em portadores de DM2.
ELFASSY <i>et al.</i> , 2020	Estudos sugerem ação da hiperglicemia e dos produtos avançados finais de glicação (PAFG) no estresse oxidativo e acúmulo de substância β -amilóide intracerebral, assim como um episódio de hipoglicemia pode levar a déficit cognitivo temporário.
LI <i>et al.</i> , 2017a	As alterações neuroquímicas podem ocorrer na cadeia respiratória e fosforilação oxidativa, estresse oxidativo e fator neurotrófico derivado do cérebro, o que pode corroborar o declínio cognitivo em pacientes portadores de DM2.
CHOLERTON, 2017	A função cognitiva tende a diminuir com o aumento da idade, e a diabetes tende a desenvolver neuropatia periférica, causada por hiperglicemia crônica que pode atrapalhar a neurotransmissão aminérgica, no transporte de glicose através da barreira hematoencefálica e na redução da atividade da Na^+/K^+ -ATPase nas membranas plasmáticas.
GAO <i>et al.</i> , 2018	A obesidade não apenas é um forte fator de risco para diabetes tipo 2, mas também pode estar associada a uma função cognitiva inferior em indivíduos metabolicamente saudáveis, incluindo o domínio da função de memória. Observou-se uma redução do volume do hipocampo diretamente proporcional ao aumento do IMC em pacientes portadores de DM2 com déficit cognitivo.
LI <i>et al.</i> , 2017b	Os mecanismos pelos quais a obesidade pode causar declínio cognitivo parecem ser multifatoriais e ainda não estão completamente esclarecidos. Um possível mecanismo refere-se à inflamação associada à obesidade e sugere que o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, por exemplo, interleucina-6 e fator de necrose tumoral- α pode estar associado ao declínio cognitivo.
XU <i>et al.</i> , 2017	A perda da função neuronal levando a dano mitocondrial, bem como deposição de amiloide no cérebro, é um mecanismo que possivelmente explica a associação entre resistência à insulina e função cognitiva prejudicada em diabéticos.
KIM <i>et al.</i> , 2020	Vários estudos de imagem de ressonância magnética em animais e humanos relatam que a hipoglicemia grave com coma pode levar à morte celular neuronal seletiva em regiões cerebrais vulneráveis, como o córtex e o hipocampo, levando a um declínio na memória.
THOMASSEN <i>et al.</i> , 2020	São encontradas associações observacionais particularmente fortes para demência vascular e demência não especificada, sugerindo envolvimento de patologias macro e/ou microvasculares. Isso pode indicar um papel causal potencial do diabetes tipo 2 no risco de demências com as patologias vasculares mais óbvias.
FIGLIORE <i>et al.</i> , 2019	De acordo com muitos estudos científicos, a hiperinsulinemia e a resistência à insulina levam à deposição extracelular de amiloide e aumento da produção de proteínas tau, intensificando o risco de o cérebro desenvolver Doença de Alzheimer (DA). Da mesma forma, uma sinalização aberrante de insulina pode levar a um padrão

	semelhante ao da DA de redução da taxa metabólica da glicose cerebral no cérebro, possivelmente evoluindo na DA.
BIESSELS & WHITMER, 2020	Para diabetes tipo 1 e tipo 2, controle glicêmico deficiente, eventos hipoglicêmicos e hiperglicêmicos, idade, depressão e complicações vasculares estão associados a maior risco de demência (no diabetes tipo 2) e pior desempenho cognitivo (tipo 1 e Diabetes tipo 2). Diz-se que, atualmente, não há evidências de que o controle glicêmico intensificado tenha benefícios (ou danos) para preservar o funcionamento cognitivo em pessoas com tipo 1 ou diabetes tipo 2.
LY <i>et al.</i> , 2020	Quantitativamente, pacientes com DM2 apresentam pior volume ventricular e cerebral em linha de base. Nota-se, ainda, que o incremento proporcional à HbA1c se associa a um aumento de taxa de declínio global da cognição, da memória e da função executiva.
HAMED, 2017	A hiperglicemia e seus desarranjos metabólicos resultam em variedades de déficits cognitivos e comprometimento das habilidades de aprendizagem e memória, essencialmente deficiências na memória espacial, memória de trabalho, aprendizagem, neurogênese do hipocampo, plasticidade sináptica e depressão de longo prazo do hipocampo (LTD), um processo importante para a memória. Além disso, um vasto espectro de alterações neuronais patológicas foi observado no estudo a longo prazo, que incluem alterações sinápticas e neuronais.
RAD <i>et al.</i> , 2018	A resistência à insulina, a tolerância à glicose diminuída e a formação de agregados de proteínas insolúveis, bem como a perda de neurônios e sinapses, estendem os fatores de risco no processo de desenvolvimento da DA, mas as evidências para essa afirmação não são consistentes. A sinalização prejudicada da insulina certamente não impede a evidência de ter efeitos de déficit na cognição, independentemente de seu papel na patologia da DA, como aprendizagem, memória, resolução de problemas e flexibilidade mental diminuídos.
SHARMA <i>et al.</i> , 2020	A hiperglicemia é sugerida como o fator de risco mais forte para o desenvolvimento de comprometimento cognitivo. Indivíduos com hiperglicemia crônica aceleram a produção de produtos finais de glicação avançada (AGEs) que se acumulam no sangue e nos tecidos. A produção de AGE mediada por hiperglicemia, juntamente com o estresse oxidativo, é considerada o fator que pode degenerar neurônios e danificar o endotélio vascular, levando ao comprometimento da função cognitiva. Evidências recentes mostram uma associação direta entre o acúmulo de AGEs e o desenvolvimento de complicações vasculares diabéticas. Mesmo em indivíduos não diabéticos, a tolerância à glicose diminuída representa um fator de risco crítico para disfunção cognitiva. Esses pacientes com tolerância à glicose diminuída exibem menor exame do estado mental (MEEM) e aumento da incidência de DA em comparação com indivíduos com tolerância normal à glicose.
BELLO-CHAVOLLA <i>et al.</i> , 2020	Idosos com DM2 apresentam desempenho inferior nas avaliações cognitivas, principalmente quando afetados por complicações micro e macrovasculares. As avaliações cognitivas de indivíduos com DM2

	demonstraram domínios prejudicados na velocidade de processamento da informação, funções visuoespaciais, atenção, raciocínio abstrato do funcionamento executivo; além disso, indivíduos com DM2 apresentam maior taxa de declínio cognitivo, diretamente dependente do controle glicêmico. Esses indivíduos também experimentam uma maior taxa de conversão para demência, com início precoce da doença e aumento da progressão da doença em relação à duração do DM2 e complicações microvasculares.
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fonte: dados da pesquisa, 2022.

3.5 PREVALÊNCIA DE DISTÚRBIOS COGNITIVOS EM PACIENTES DIABÉTICOS DE TIPO 2

Conforme descrito no Quadro 2, diversas são as repercussões do desequilíbrio metabólico no organismo humano, essencialmente no que tange ao domínio cognitivo. Assim, a grande maioria dos estudos referem resultados positivos para o surgimento de declínio cognitivo leve, demência e Doença de Alzheimer (DA), desencadeadas por mecanismos distintos.

Elfassy *et al.* (2020) afirmam que produtos de glicação (PAFG) no estresse oxidativo e acúmulo de substância β -amiloide intracerebral podem ser responsáveis primordiais pelo déficit cognitivo temporário, não correlacionada à deposição de material, o que justificaria, então, o caráter transitório da deficiência. Além disso, os autores afirmam que outras alterações estruturais cerebrais foram descritas, porém não estão definidas se estão ou não relacionadas às variações glicêmicas. Essas alterações estruturais foram encontradas no hipocampo de indivíduos com DM, como a remodelação de neurônios CA3 com retração e simplificação de dendritos apicais e redução do número das vesículas pré-sinápticas.

Em complemento, Xu *et al.* (2017) propõem que a possível perda funcional neuronal leva ao dano mitocondrial e à deposição de amiloide no cérebro. Dessa maneira, dependente da deposição do material, seria ocasionado um déficit cognitivo de caráter permanente e progressivo, uma vez que a progressão do declínio cognitivo se assemelha ao mecanismo fisiopatológico da DA. A $A\beta$ pode atuar diretamente sobre as mitocôndrias ligando-se a álcool desidrogenase dentro dessa organela, promovendo falha mitocondrial pelo aumento da permeabilidade da membrana da mitocôndria e redução das atividades das enzimas envolvidas na respiração celular. A modificação das propriedades da membrana neuronal pode afetar as mitocôndrias, que tendem a aumentar sua taxa de apoptose, contribuindo para a morte celular.

Todos os mecanismos responsáveis pelo estresse oxidativo participantes da fisiopatologia da DA podem levar à deficiência de GLUT-1 e GLUT-3, o que poderia causar prejuízos na captação de glicose cerebral e contribuir para a neurodegeneração. Sob mesmo raciocínio, Fiore *et al.* (2019) pontuam que a hiperinsulinemia e a resistência à insulina podem levar à deposição extracelular de amiloide e ao aumento da produção de proteínas tau, intensificando o risco de desenvolvimento da DA.

3.5.1 Mecanismos de acometimento cognitivo: do DM2 à demência

Em estado fisiológico, neurônios são incapazes de sintetizar e de armazenar glicose e dependem de transporte através da barreira hematoencefálica, processo mediado pelos transportadores GLUT. No Sistema Nervoso Central (SNC), a insulina e IGF-1 e IGF2 desempenham papéis essenciais para manutenção da função cognitiva, cujos receptores encontram-se em neurônios e células gliais. Níveis acentuados de tais hormônios são encontrados maciçamente em doenças neurodegenerativas, como na DA, possivelmente por um mecanismo compensatório à resistência (DE LA MONTE; WANDS, 2008).

A glicogênio-sintase-quinase 3 (GSK3) é responsável pela regulação metabólica da glicose por meio da ativação/inativação da enzima glicogênio sintase. A isoforma GSK3 β , expressa no SNC, é regulada principalmente pela ação da insulina, que a inativa. Em situações de resistência à insulina, a GSK3 é ativada, favorecendo a fosforilação da proteína tau e a clivagem amiloidogênica da APP. A resistência insulínica, derivada do processo do DM2, pode levar ao aumento da produção de A β e induzir danos mitocondriais devido ao estresse oxidativo. No cérebro, a insulina é responsável pelo favorecimento do aprendizado e da memória; dessa forma, o aumento agudo de insulina periférica resulta diretamente no aumento da insulina no SNC, mas, na hiperinsulinemia crônica, há a regulação negativa dos receptores de insulina, prejudicando sua utilização cerebral (MOREIRA *et al.*, 2009).

O estresse oxidativo é derivado da deficiência antioxidante, caracterizado pela geração aumentada de ROS. No DM2, essa substância pode causar danos à via de sinalização da insulina e no processo de transporte. Além disso, os AGEs estimulam a produção de ROS e fatores pró-inflamatórios, envolvidos com disfunção mitocondrial e aceleração da deposição A β no cérebro. Os AGEs estão presentes em placas senis mesmo em estágios iniciais da DA45 e possivelmente participam da progressão da DA11. A alta demanda metabólica do SNC ocorre devido à alta diferenciação dos neurônios. Como a maior parte da energia dos neurônios é gerada pelo metabolismo oxidativo, eles dependem da função das mitocôndrias, sendo extremamente sensíveis a alterações na estrutura mitocondrial (DE PABLO-FERNANDEZ, 2018).

A disfunção mitocondrial está presente como fator correlacionado entre DA e DM2, uma vez que as mitocôndrias são uma das principais fontes de ROS e, conseqüentemente, altamente suscetíveis a danos oxidativos. Além disso, o peptídeo A β atravessa a membrana celular através da formação de poros. Na célula, liga-se a um transportador específico para alcançar as mitocôndrias. A A β pode atuar diretamente sobre as mitocôndrias, ligando-se a álcool desidrogenase dentro dessa organela, promovendo falha mitocondrial pelo aumento da permeabilidade da membrana da mitocôndria e a redução das atividades das enzimas envolvidas na respiração celular. A modificação das propriedades da membrana neuronal pode afetar as mitocôndrias, que tendem a aumentar sua taxa de apoptose, contribuindo para a morte celular (BENEDICT; GRILLO, 2018).

3.5.2 Atuação fisiopatológica do DM2: mecanismos além da hiperinsulinemia

De acordo com as informações do Quadro 1, foi observada uma prevalência significativa de alterações fisiopatológicas aquém daquelas supracitadas, como deposição amiloide ou estresse oxidativo. Autores como Bello-Chavolla *et al.* (2020), Sharma *et al.* (2020) e Thomassen *et al.* (2020) pontuam as alterações micro e macrovasculares como fator chave para desencadear distúrbios cognitivos. O Tratado de Geriatria e Gerontologia (2017) traz a definição de demência vascular exemplificada em doença difusa de substância branca, isquemias cerebrais, hematoma subdural crônico e lesão por hipóxia. Sob esse viés, alterações vasculares sistêmicas, juntamente ao estresse oxidativo citado anteriormente, podem ocasionar efeitos deletérios diante da cognição, levando à demência.

Outro fator a ser considerado é a formação dos AGEs, descrito por Sharma *et al.* (2020), que, por vezes, precede as alterações vasculares e pode, em conjunto, agir como catalisador da ação. Esses produtos derivam, em sua grande maioria, da hiperglicemia crônica, mas também se perseveram após episódios isolados de hiperglicemia, o que ocasiona maior desequilíbrio quanto a diagnóstico e a tratamento.

4 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que há uma associação entre aumento da incidência de déficit cognitivo e DM. As chances de um paciente diabético desenvolver demência são exacerbadas, quando comparadas às de um paciente sem a doença. Sob esse cenário, a apresentação clínica do diabético com disfunção cognitiva é variada, pois se dá conforme o aspecto da cognição afetado, com um espectro entre predomínio de perda de memória, dificuldade em resolver problemas e de começar novos comportamentos. A fim de elucidar as causas dessas situações, alguns mecanismos fisiopatológicos explicativos para esse evento foram apontados, como a disfunção do receptor de insulina, hipometabolismo cortical (provavelmente em função da dificuldade em obter glicose e do dano à atividade mitocondrial) e maior expressão de citocinas inflamatórias que causam danos cerebrais, manifestações corroboradas, principalmente, pela descompensação glicêmica, como a hipoglicemia e hiperglicemia.

REFERÊNCIAS

AGASHE, S., PETAK, S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. **Methodist Debaquey Cardiovasc J.**, [S. l.], v. 14, n. 4, p. 251-256, 2018.

AMATNEEKS, T. M.; HAMDAN, A. C. Sensitivity and specificity of the Brazilian version of the Montreal Cognitive Assessment – Basic (MoCA-B) in chronic kidney disease. **Trends Psychiatry Psychother.**, [S. l.], v. 41, n. 4, p. 327-333, 2019.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, [S. l.], v. 40, p. S1-131, 2021.

- BAVARESCO, D. V. *et al.* Prejuízos cognitivos em diabetes mellitus: revisão de literatura. **Revista Inova Saúde**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 30-42, 2017.
- BELLO-CHAVOLLA, O. Y. I. *et al.* The type 2 diabetes-specific dementia risk score (DSDRS) is associated with frailty, cognitive and functional status amongst Mexican community-dwelling older adults. **BMC Geriatrics**, [S. l.], v. 20, n. 1, 2020.
- BENEDICT, C.; GRILLO, C. A. Insulin resistance as a therapeutic target in the treatment of Alzheimer's Disease: a state-of-the-art review. **Front Neurosci**, [S. l.], v. 12, p. 215, 2018.
- BIESSELS, G. J., DESPA, F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. **Nature Reviews Endocrinology**, [S. l.], 2018.
- BIESSELS, G. J., WHITMER, R. A. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. **Diabetologia**, 2019.
- CANÇADO, F. A. X.; ALANIS, L. M.; HORTA, M. de L. Envelhecimento cerebral. *In*: FREITAS, E. V. de *et al.* **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. cap. 18, p. 516-556.
- CHOLERTON, B. *et al.* Diabetes tipo 2, cognição e demência em adultos mais velhos: em direção a uma abordagem de saúde de precisão. **Diabetes Spectr.**, [S. l.], v. 29, n. 4, p. 210-219, 2017.
- DEFRONZO R. A. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Diabetes**, [S. l.], v. 58, n. 4, p. 773-95, 2009.
- DE LA MONTE, S. M., WANDS, J. R. Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes - Evidence Reviewed. **J Diabetes Sci Technol.**, [S. l.], v. 2, p. 1101-13, 2008.
- DE PABLO-FERNANDEZ, E. *et al.* Association between diabetes and subsequent Parkinson disease: A record-linkage cohort study. **Neurology**, [S. l.], v. 91, n. 2, p. e139-e142, julho 2018.
- DOWNER, B. *et al.* The effect of undiagnosed diabetes on the association between self-reported diabetes and cognitive impairment among older mexican adults. **American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias**, [S. l.], v. 31, n. 7, p. 564-569, 2016.
- ELFASSY, T. *et al.* Relação do diabetes com a função cognitiva em hispânicos / latinos de origens diversas nos Estados Unidos. **SAGE Journals**, [S. l.], v. 31, n. 7, p. 1155-1171, 2020.

FIORE, V. *et al.* Correlations between Alzheimer`s disease and type 2 diabetes: focus on. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders. Drug Targets*, [S. l.], p. 19, 2019

GAO, Y. *et al.* Prevalência de comprometimento cognitivo leve com diabetes mellitus tipo 2 em idosos na China: um estudo transversal. *Arc. Gerontol. Geriatr.*, [S. l.], v. 5, n. 62, p. 138-142, 2018.

GIL, G. *et al.* Avaliação neuropsicológica e o diagnóstico de demência, comprometimento cognitivo leve e queixa de memória relacionada à idade. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa de São Paulo*, [S. l.], v. 54, n. 2, p. 44-50, 2009.

HAAS, V. J. *et al.* Avaliação cognitiva e funcional de idosos usuários do serviço público de saúde. *Esc. Anna Nery*, [S. l.], v. 21, n. 4, 2017.

HAMED, S. A. Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, [S. l.], 2017.

HANG, X. *et al.* Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention. *International Journal of Molecular Sciences*, [S. l.], v. 20, n. 128, 2019.

HOLINGUE, C. *et al.* Disturbed sleep and diabetes: A potential nexus of dementia risk. *Metabolism*, [S. l.], v. 84, p. 85-93, 2018.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION – IDF. **IDF Diabetes Atlas**. 2019. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org/data/en/>. Acesso em: 10 junho 2021.

KIM, Y. *et al.* Hypoglycemia and dementia risk in older patients with type 2 diabetes mellitus: a propensity-score matched analysis of a population-based cohort study. *Diabetes & Metabolism Journal*, [S. l.], v. 44, n. 1, p. 125-133, 2020.

LI, W. *et al.* Prevalence, Influence Factors and Cognitive Characteristics of Mild Cognitive Impairment in Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Neuroscience*, [S. l.], v. 11, n. 180, p. 1-7, 2017a.

LI, W. *et al.* O diabetes mellitus tipo 2 pode ser um fator de risco para comprometimento cognitivo leve que progride para a doença de Alzheimer. *Neuropsychiatr. Dis. Tratar.*, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 2489-2495, 2017b.

LI, X., LENG, S., SONG, D. Link between type 2 diabetes and Alzheimer`s disease: from epidemiology to mechanism and treatment. *Clinical Interventions in Aging*, [S. l.], p. 549, 2015.

LOPES, C. M. *et al.* Diabetes Mellitus e a doença de Alzheimer. *Arq. Catarin Med.*, [S. l.], v. 47, n. 1, p. 159-168, 2018.

LY, F. *et al.* Vascular cognitive impairment and dementia in type 2 diabetes mellitus: an overview. **Life Sciences**, [S. l.], 2020.

MARCONDES, J. Diabete melito: fisiopatologia e tratamento. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 18-26, 2007.

MARZELLI, M. J. *et al.* Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young 506 children with type 1 diabetes. **Diabetes**, [S. l.], v. 63, p. 343-353, 2014.

MOREIRA, P. I. *et al.* An integrative view of the role of oxidative stress, mitochondria and insulin in Alzheimer's Disease. **J. Alzheimer's Dis.**, [S. l.], v. 16, p. 741-61, 2009.

NEERGARD, J. J. *et al.* Síndrome metabólica, resistência à insulina e disfunção cognitiva: seu perfil metabólico afeta seu cérebro? **Diabetes**, [S. l.], v. 66, n. 7, p. 1917-1963, 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia**: report of a WHO/IDF Consultation. Geneva: OMS; 2006.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Diretrizes para o acompanhamento de pessoas com demência**, 2017.

PRASAD, S. *et al.* Diabetes mellitus and blood-brain barrier dysfunction: an overview. **Aust J Pharm**, [S. l.], v. 2, p. 125, 2014.

RAD, S. K. *et al.* Mechanism involved in insulin resistance via accumulation of β -amyloid and neurofibrillary tangles: link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. **Drug Design, Development and Therapy**, [S. l.], v. 12, p. 3999-4021, 2018.

SAEDI, E. *et al.* Diabetes mellitus e deficiências cognitivas. **World Journal of Diabetes**, [S. l.], v. 7, n. 17, p. 412-422, 2017.

SCHMIDT, M. S. *et al.* Desafios e tecnologias de cuidado desenvolvidos por cuidadores de pacientes com doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 5, p. 601-609, 2018.

SHARMA, G. *et al.* Cognitive impairments in type 2 diabetes, risk factors and preventive strategies. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, [S. l.], 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. São Paulo: Editora Clannad, 2017.

SOUSA, R. A. L. *et al.* High-intensity resistance training induces changes in cognitive function, but not in locomotor activity or anxious behavior in rats induced to type 2 diabetes. **Physiology & Behavior**, [S. l.], v. 223, n. 21, p. 45-61, 2020.

THOMASSEN, J. Q. *et al.* Type-2 diabetes and risk of dementia: observational and Mendelian randomisation studies in 1 million individuals. **Epidemiology and Psychiatric Sciences**, [S. l.], v. 29, 2020.

WECHSLER, D. **Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence–Second Edition (WASII)**. San Antonio, TX: NCS Pearson. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Demência**. 2017. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Acesso em: 17 maio 2021.

XU, Z. P. *et al.* Biomarcadores para diagnóstico precoce de comprometimento cognitivo leve em pacientes com diabetes tipo 2: um estudo multicêntrico, retrospectivo e de caso-controle. **EBioMedicine**, [S. l.], v. 5, n. 7, p. 105-113, 2017.

YEUNG, S. E. *et al.* Exploring Effects of Type 2 Diabetes on Cognitive Functioning in Older Adults. **Neuropsychology**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 1-9, 2009.