



RELAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS E DEMÊNCIAS

FERNANDA BEATRIZ FERREIRA GOMES; GABRIELA NAYANE CARNEIRO SANTOS; RÚBIA TAUANY CARNEIRO LEMOS; SAMUEL OCTAVIANO CASTRO DA SILVA

RESUMO

O Diabetes Mellitus é um distúrbio metabólico multifatorial, caracterizado por hiperglicemia crônica. Pode ser subdividida em principais grupos: Diabetes Mellitus Tipo 1, definido pela deficiência na produção de insulina, Diabetes Mellitus Tipo 2 estabelecido por desordens na ação ou na secreção de insulina e a Diabetes Mellitus Gestacional, que se caracteriza como uma intolerância aos carboidratos de gravidade variável, que se inicia durante a gestação atual. Em relação à demência, essa consiste em uma condição neurodegenerativa que se inicia antes do aparecimento de déficits clínicos evidentes de memória, pensamento, raciocínio e alterações comportamentais. O objetivo do estudo foi compreender a correlação entre o diabetes mellitus e o desenvolvimento de demências. Foi realizada uma revisão bibliográfica por meio do portal BVS, utilizando as seguintes bases de dados eletrônicas: *PubMed* e *MedLine*; além do Google acadêmico, Sociedade Brasileira de Diabetes, Organização Mundial da Saúde, Federação Internacional de Diabetes e Associação Nacional de Atenção ao Diabetes no Google acadêmico, The Journal of the American Medical Association (JAMA), utilizando os descritores “*Diabetes Mellitus*”, “*dementia*”, “*cognitive dysfunction*”, “*insulin*” e “*hyperglycemia*”. As buscas ocorreram nos meses de setembro a outubro de 2023. Os critérios de inclusão adotados foram: ser artigos científicos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre os anos de 2016 e 2023, oferecer texto para leitura na íntegra e tópico que relacione Diabetes Mellitus e Demência. Foram excluídos artigos duplicados, protocolos de estudos randomizados e editoriais. Foram encontrados 35 artigos no *PubMed*, 12 artigos no *MedLine*, 226 artigos em português no Google Acadêmico, excluídos 31 artigos no *PubMed*, 9 artigos no *MedLine* e 220 no Google Acadêmico. O Diabetes Mellitus constitui como um fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios cognitivos, sendo percebido a partir de alterações, por exemplo, na área pré-frontal dorsolateral, que é responsável pelo processamento da memória de trabalho. Logo, esse processo fisiopatológico, quando não tratado adequadamente pode evoluir para um decréscimo cognitivo. A partir disso, foi identificado que o Diabetes Mellitus tem sido associado ao desenvolvimento de demência e outras disfunções cognitivas, pela cronicidade da hiperglicemia e hiperinsulinemia. Com isso, dadas as taxas globais crescentes de diabetes e doenças neurodegenerativas, o tratamento adequado deve ser feito e novas pesquisas realizadas, a fim de evitar a piora desse quadro.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Demência; Disfunção cognitiva; Insulina; Hiperglicemia.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico multifatorial, caracterizado por hiperglicemia crônica, que pode ocorrer tanto pela ausência de secreção quanto pela falha na

sinalização de insulina (ABREU, 2020). Pode ser subdividida em principais grupos: Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1), definido pela deficiência na produção de insulina, devido à destruição de células β -pancreáticas, Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), estabelecido por desordens na ação ou na secreção de insulina, podendo haver predomínio de uma das situações, mas estando geralmente ambas presentes e a Diabetes Mellitus Gestacional, que se caracteriza como uma intolerância aos carboidratos de gravidade variável, que se inicia durante a gestação atual e não preenche os critérios diagnósticos de diabetes mellitus franco. (OMS, 2021)

A prevalência desta patologia está crescendo constantemente no mundo, o que causa impactos negativos na qualidade de vida dos pacientes. Em 2019, a Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, IDF) estimou que 9,3% da população mundial (463 milhões de pessoas) foram diagnosticados com diabetes e estima-se que esse valor irá aumentar para 10,9% da população mundial (700 milhões de pessoas) até 2045. Essa alteração metabólica está associada à maior incidência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, cegueira, insuficiência renal, amputações não traumáticas de membros inferiores e alterações cognitivas secundárias, como a demência, além da formação de placas de neurofibrilas (FALCO, *et al.*, 2016; SBD, 2020).

Em relação à demência, de acordo com a Associação Brasileira de Alzheimer (2011), essa consiste em uma condição neurodegenerativa que se inicia antes do aparecimento de déficits clínicos evidentes de memória, pensamento, raciocínio e alterações comportamentais. Consoante à Organização Mundial da Saúde (2021), supõe-se que mais de 55 milhões de pessoas (8,1% das mulheres e 5,4% dos homens com mais de 65 anos) estão vivendo com demência e esse número tende a aumentar para 78 milhões em 2030 e 139 milhões em 2050. A principal representante das demências é a Doença de Alzheimer, uma doença neurodegenerativa gradual, que leva a graves problemas de memória. (FALCO, *et al.*, 2016) O paciente inicia com a degradação da memória de trabalho e de curta duração e evolui gradativamente para a perda de memória de longo prazo, como o nome de familiares e parentes próximos. (SAEDI, *et al.*, 2016)

Assim, o DM constitui como um fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios cognitivos, sendo percebido a partir de alterações, por exemplo, na área pré-frontal dorsolateral, que é responsável pelo processamento da memória de trabalho (HAERTEL, 2022). Logo, esse processo fisiopatológico, quando não tratado adequadamente pode evoluir para um decréscimo cognitivo. Tal processo pode ser dividido em: decréscimo cognitivo associado a diabetes, posteriormente para um comprometimento cognitivo leve e, por fim, para a demência propriamente dita. O déficit cognitivo não é uma variável isolada, pois há diferentes fases da enfermidade, que variam de acordo com o sexo, idade, prognóstico e os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da patologia, os quais são determinados de acordo com as características do paciente e de fatores epidemiológicos. (CARVALHO, *et al.*, 2021)

Dessa forma, o objetivo dessa pesquisa é compreender a correlação entre o diabetes mellitus e o desenvolvimento de demências. Acredita-se que os resultados desse estudo poderão contribuir para a elucidação dessas patologias e a entender quais estratégias podem ser adotadas para a prevenção da demência em pacientes com DM.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica o qual preconizou o processo de realização em etapas, sendo elas: identificação do tema, pergunta norteadora, objetivo, delimitação metodológica, análise dos dados coletados, interpretação e apresentação dos resultados. A pergunta norteadora foi: “Qual a relação entre Diabetes Mellitus e demências?”.

A pesquisa de artigos foi feita por meio do portal BVS, utilizando as seguintes bases de dados eletrônicas: *PubMed* e *MedLine*, utilizando os descritores *Diabetes Mellitus*, “*dementia*”,

“*cognitive dysfunction*”, “*insulin* e *hyperglycemia*”. Foram realizadas buscas também no Google acadêmico, na Sociedade Brasileira de Diabetes, Organização Mundial da Saúde, Federação Internacional de Diabetes, Associação Nacional de Atenção ao Diabetes e Journal of the American Medical Association, utilizando os mesmos descritores. As buscas ocorreram nos meses de julho a outubro de 2023. Os filtros de buscas foram de acordo com os critérios de inclusão e exclusão determinados. Os critérios de inclusão adotados foram: ser artigos científicos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre os anos de 2016 e 2023, oferecer texto para leitura na íntegra e tópico que relaciona Diabetes Mellitus e Demência, excluídos artigos duplicados, protocolos de estudos randomizados e editoriais. Com isso, foram encontrados 35 artigos no *PubMed*, 12 artigos no *MedLine*, 226 artigos em português no Google Acadêmico, excluídos 31 artigos no *PubMed*, 9 artigos no *MedLine* e 220 no Google Acadêmico.

Os artigos foram inicialmente pré-selecionados mediante a leitura preliminar de seus títulos e resumos. A leitura completa dos estudos pré-selecionados foi então realizada para a seleção definitiva dos artigos a serem analisados, sendo arquivados na plataforma Mendely. As informações dos artigos escolhidos foram registradas de forma individual, em uma matriz de coleta de dados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Consoante a Comissão Lancet para Prevenção, Intervenção e Cuidados de Demência, cerca de 40% dos casos poderiam ter sido evitados ou retardados, a partir da modificação de 12 fatores de risco, dentre eles a Diabetes Mellitus.

O diabetes é um fator de risco comum para o desenvolvimento de várias comorbidades, incluindo a morbidade e mortalidade cardiovascular, sendo esta a principal causa de morte entre indivíduos com essa patologia (SBD, 2020). No entanto, vários estudos sugerem que o DM também tem sido associado ao desenvolvimento de demência e outras disfunções cognitivas (ANAD, 2017). Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2020), a partir de estudos de coorte e uma metanálise contendo 1.746.777 participantes, constatou-se que o diabetes é um fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, se comparado com a população geral, principalmente nos indivíduos de origem oriental.

Estima-se que há um risco aumentado de 1,56 (IC 95%) vezes de desenvolver demência vascular e 2,27 (IC 95%) vezes de doença de Alzheimer no grupo referido (ANAD, 2017). Outra questão apontada por um estudo é que, por meio de ressonância magnética, foi constatado que DM2 está associado à atrofia cerebral, sendo a taxa de atrofia cerebral global até 3 vezes mais rápida nos indivíduos com essa comorbidade do que no envelhecimento sem essa condição. (SAEDI, *et al.*, 2016)

De acordo com a Associação Nacional de Atenção ao Diabetes (2017), os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da disfunção cognitiva ainda não são totalmente bem esclarecidos, mas existem diversos estudos que corroboram que tal disfunção esteja envolvida com alteração macrovascular, microvascular, hiperglicemia, alterações na homeostase de insulina, e marcadores inflamatórios.

Estudos sugerem que a insulina é um fator de suma importância para a memória, atenção e execução, devido ao seu papel na regulação das atividades cerebrocortical e do metabolismo cerebral. Seus receptores são distribuídos na origem da maioria das fibras nervosas do sistema aferente à formação hipocampal, no hipocampo e nos lobos frontais, responsáveis pela cognição (CERRONE, *et al.*, 2018). Todavia, pacientes portadores de DM2 iniciais apresentam resistência à ação da insulina e, conseqüentemente, hiperinsulinemia, o que pode estar relacionada ao aumento da secreção e redução do *clearance* extracelular da proteína β -amilóide, frente a redução da síntese do sistema degradador de insulina. (SAEDI, *et al.*, 2016) Essa

problemática foi ligada a características patológicas no desenvolvimento da Doença de Alzheimer.

Ademais, a sinalização deficiente da insulina-P13K-Akt, responsável pela captação de glicose, aumento na síntese de glicogênio, de proteínas e de lipídeos, presente no cérebro de pacientes portadores de Doença de Alzheimer, aumenta a ativação do glicogênio sintase quinase-3 β , a qual, por sua vez, leva ao aumento da fosforilação da proteína tau, sendo relacionado à alterações do desempenho cognitivo de indivíduos com DM (EHTEWISH, *et al.*, 2022).

Para mais, a resistência à insulina é responsável por desencadear quadros hiperglicêmicos (CERRONE, *et al.*, 2018). Este, quando crônico, pode corroborar para danos neuronais, devido a formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs), que consistem em moléculas produzidas pela glicação não enzimática de macromoléculas, os quais formam espécies reativas de oxigênio (EROS) e citocinas pró-inflamatórias (EHTEWISH, *et al.*, 2022). Os AGEs alteram a fisiologia mitocondrial e prejudicam a autofagia nessa mesma linhagem, o que gera o acúmulo de mitocôndrias disfuncionais e a perpetuação da geração de EROs. Consequentemente, há a formação de lesão vascular e desregulação neurovascular, com secreção de fatores pró-inflamatórios (EHTEWISH, *et al.*, 2022). Há evidências experimentais que indicam acúmulo de AGEs no cérebro de pacientes com demência tipo Doença de Alzheimer (ABREU, 2020). Ainda a disfunção endotelial no sistema nervoso central está associada à hipoperfusão, hipóxia, micro-infartos e neurodegeneração, o que pode aumentar o risco de demências em até 20 vezes (SANTOS, *et al.*, 2017).

Embora sabe-se que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia contribuem para as características fisiopatológicas complexas de declínio cognitivo associado ao DM, ainda não foram identificados os mecanismos exatos de como esses fatores podem causar danos neuronais no paciente portador de DM, sendo necessário mais estudos que evidenciam a correlação causal entre as doenças abordadas nesta revisão.

Nesse contexto, o tratamento precoce e adequado do DM é capaz de reduzir o risco do desenvolvimento de disfunção cognitiva, como a Doença de Alzheimer. Estudos indicam que o uso da metformina versus o uso de placebo foi associado com benefícios na memória dos pacientes que utilizaram o medicamento, principalmente naqueles que utilizaram maiores doses de metformina, mais jovens e/ou com maiores níveis de insulina (ANAD, 2022). No entanto, já a deficiência de vitamina B12 mostrou a redução do desempenho cognitivo dos pacientes em tratamento, uma vez que este medicamento prejudica a absorção da referida vitamina no íleo distal. (SOUZA, *et al.*, 2021) Quanto ao uso de inibidores de DPP-4, um estudo longitudinal retrospectivo com 240 pacientes idosos com DM2 e comprometimento cognitivo leve (MCI) mostrou melhores resultados na cognição e controle glicêmico dos pacientes quando associado à metformina, em comparação a este fármaco associado a sulfoniluréia. (AMARAL, *et al.*, 2020)

Além disso, foi realizado uma metanálise de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos com 293 indivíduos ApoE4⁺ ou ApoE4⁻ (gene que indica maior fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer) em uso de insulina intranasal ou placebo, sendo constatado melhora na memória verbal em participantes ApoE4⁻ com o uso de insulina intranasal. Entretanto, existem estudos controversos que apontam para melhora na memória verbal e visuoespacial em participantes ApoE4⁺, o que indica a necessidade de maior aprofundamento sobre os benefícios da insulina intranasal nesses pacientes (AMARAL, *et al.*, 2020).

Por fim, vale salientar que não há uma intervenção isolada quanto a prevenção de demências, mas há otimismo quanto à ocorrência de controle dos fatores de risco modificáveis e que isso tem o potencial de prevenir ou atrasar uma quantidade significativa de casos de demência. Foi observado uma queda substancial dos casos de demência em países

desenvolvidos nas últimas décadas e que 35% dos casos de demência são atribuíveis a 9 fatores de risco modificáveis (COMISSÃO LANCET, 2019).

4 CONCLUSÃO

A partir da análise dos estudos descritos ao longo desta revisão, conclui-se que a diabetes é uma causa importante de demência. Todavia, os processos fisiopatológicos envolvidos ainda não são bem elucidados, tendo como alicerce a resistência à insulina e a hiperinsulinemia na patogênese.

A despeito do tratamento, foi identificado que medicamentos, como a metformina, os inibidores de DPP-4 e os análogos de GLP-1, possuem importante papel na prevenção do desenvolvimento de demência. Outros medicamentos, como a insulina intranasal, mostraram benefícios, mas ainda há heterogeneidade na resposta do tratamento, frente às diferenças genéticas dos pacientes.

Logo, são necessários mais estudos, a fim de otimizar as medidas de manejo adequadas e definitivas no tratamento do paciente com DM, além de identificar o principal mecanismo fisiopatológico envolvido no processo da doença.

REFERÊNCIAS

ABREU, Bernardo Haas de. **Alterações metabólicas associadas ao declínio cognitivo e neurodegeneração no cérebro diabético**. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Ciências biológicas) - Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, 2020.

ALVES, Adriane de Almeida. **Síndrome metabólica e declínio cognitivo em idosos institucionalizados: um estudo realizado em duas cidades brasileiras**. 2022. Dissertação (Mestrado em Gerontologia) - Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2022.

AMARAL, L. M.; AMARAL, G. R.; MONTE, L. K. S.; SILVA, G. L. O.; TRINDADE, K. V. C.; GADÊLHA, J. T. S.; ARAUJO, L. M; Association between glycemic control in diabetic patients and reducing the risk of dementia: a literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 3, n. 3, p.6252-6259, may/jun. 2020.

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE ATENÇÃO AO DIABETES. **Diabetes e declínio cognitivo**. ANAD. 2017. Disponível em: <https://www.anad.org.br/diabetes-e-sua-associacao-com-demenci>. Acesso em: 22 jul. 2023

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE ATENÇÃO AO DIABETES. **Diabetes e sua associação com a demência**. ANAD. 2017. Disponível em: <https://www.anad.org.br/diabetes-e-sua-associacao-com-demenci>. Acesso em: 22 jul.2023

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE ATENÇÃO AO DIABETES. **Metformina associada a menor taxa de incidência de demência em pessoas com diabetes**. ANAD. 2022. Disponível em: <https://www.anad.org.br/metformina-associada-a-menor-taxa-de-incidencia-de-demencia-em-pessoas-com-diabetes/#:~:text=Principais%20Conclus%C3%B5es,durante%205%20anos%20de%20acompanhamento>. Acesso em: 22 jul. 2023

BRASIL. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. Brasília: Sociedade

Brasileira de Diabetes, 2019. 491 p. ISBN: 978-85-93746-02-4

CARVALHO, R. S. A.; ZAMBILLO, M.; RUBIRA, L. O.; ALMEIDA, G. B.; CORRÊA, L. Q.; TAVARES, M. G. Prevalência de disfunções cognitivas em pacientes com diabetes tipo 2. **Revista da Sociedade Brasileira de Psicologia Hospitalar**, São Paulo, vol.24 no.1. jan./jun. 2021. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-08582021000100005. Acesso em: 22 jul. 2023.

CERRONE, L. A.; TEIXEIRA, C. V. L. S.; REBELO, R. A.; CARANTI, D. A.; GOMES, R. J. Diabetes mellitus tipo 3 e exercício físico: relação entre obesidade, resistência insulínica e distúrbio cognitivo. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, São Paulo, v.12. n.71. p.336-345. Maio/Jun.2018. Disponível em: <http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/706/541>. Acesso em: 22 jul. 2023.

Colaboração Europeia de Alzheimer e Demência Biobank Mendelian Randomization (EADB-MR). Associações genéticas entre fatores de risco modificáveis e doença de Alzheimer. **Rede JAMA aberta**. 2023; v. 6, n. 5 p. e2313734. doi:10.1001/jama.network.open.2023.13734. Acesso em: 20 ago. 2023

CRUZ, P. J. A.; LIMA, E. G. C.; DUARTE, J. L.; SANTOS, N. M.; SILVA, K.; DÓRIA, G. A. A.; GRANZOTTI, R. B. G. Aspectos audiológicos e cognitivos em adultos com Diabetes mellitus tipo 2. **Revista Distúrbio da Comunicação**, São Paulo, vol 34. n 3. 2022. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/dic/article/view/55322/41093>. Acesso em: 23 jul. 2023.

EHTWISH, H.; ARREDOUANI, A.; EL-AGNAF, O. Diagnostic, Prognostic and Mechanistic Biomarkers of Diabetes Mellitus-Associated Cognitive Decline. **International Journal of Molecular Sciences**. vol 23. no. 11, p. 6144. 2022. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23116144>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/11/6144>. Acesso em: 24 jul. 2023.

FALCO, A. D.; CUKIERMAN, D. S.; HAUSER-DAVIS, R. A.; & Rey, N. A Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, vol 39. no. 1, p. 63–80, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/6QpByS45Z7qYdBDtD5MTNcP#ModalHowcite>. Acesso em: 23 jul. 2023.

ZHANG, J.; CHEN. C.; HUA, S.; LIAO, H.; WANG, M.; XIONG, Y.; CAO, F. An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease. **Diabetes Research and Clinical Practice**. vol 124, p. 41-47. fev. 2017. Disponível em: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(16\)31537-6/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(16)31537-6/fulltext). Acesso em: 22 jul. 2023.

MACHADO, Angelo B. M.. **Neuroanatomia funcional**. 4 ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2022, 262 p.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Mundo não está conseguindo enfrentar o desafio da demência**. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/2-9-2021-mundo-nao-esta-conseguindo-enfrentar-desafio-da-demencia#:~:text=Ao%20mesmo%20tempo%2C%20o%20n%C3%BAmero,e%20139%20mi>

lh%C3%B5es%20em%202050. Acesso em: 23 jul. 2023.

SAEDI, E.; GHEINI, M. R.; FAIZ, F.; ARAMI, M. A. Diabetes mellitus and cognitive impairments. **World Journal of Diabetes**. vol 7. n 37, p. 412-422, 2016. doi: 10.4239/wjd.v7.i17.412. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027005/>. Acesso em: 22 jul. 2023.

SANTANA, Dowglas Marques de. Já ouviu falar no diabetes tipo 3?. **Portal PEBMED**. mar. 2018. Disponível em: <https://pebmed.com.br/ja-ouviu-falar-no-diabetes-tipo-3/>. Acesso dia: 27 jul. de 2023.

SANTOS, A. L. M.; FRAGA, V. G.; MAGALHÃES, C. A.; SOUZA, L. C.; GOMES, K. B. Doença de Alzheimer e diabetes mellitus tipo 2: qual a relação?. **Revista Brasileira de Neurologia**. Belo Horizonte, vol 53. n 4. out./nov./dez. 2017. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/12/876889/rbn-534-3-doenca-de-alzheimer-e-diabetes.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2023.

SOUZA, E. S.; SANTOS, A. M. S.; SILVA, A. J. D.; Doença de Alzheimer: abordagem sobre a fisiopatologia. **Rev. Episteme Transversalis**, Volta Redonda-RJ, v.12, n.2, p.356-381, 2021. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/49903/AndrezaJB_silva_etal_IOC_2021.pdf?sequence=2&isAllowed=y . Acesso em: 22 jul. 2023