


**ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS TIPO 2 E O  
DESENVOLVIMENTO DO ALZHEIMER E A DEMÊNCIA: COMPLICAÇÕES E  
ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO**

 <https://doi.org/10.56238/arev6n3-133>

**Data de submissão:** 13/10/2024

**Data de publicação:** 13/11/2024

**Ana Laura Orsi**

Ensino Médio Completo  
Escola Estadual Professor Euclides de Carvalho Campos – CGRH  
E-mail: [ana.orsi@unirg.edu.br](mailto:ana.orsi@unirg.edu.br)  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6032-7769>  
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/5966235931292510>

**Alekssandra Jasiunas Froio**

Especialista em Farmácia Clínica e Hospitalar em Metabologia, Endocrinologia e Obesidade  
Faculdade Unyleya  
E-mail: [alekssandra.froio@unirg.edu.br](mailto:alekssandra.froio@unirg.edu.br)  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9059-7266>  
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/8037765520794579>

**Angelly Bernardo de Sousa Filho**

Ensino Médio Completo  
Colégio São Geraldo  
E-mail: [angelly.filho@unirg.edu.br](mailto:angelly.filho@unirg.edu.br)  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0421-6367>  
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/0677991819433645>

**Caroline Priscila Furlanetto**

Ensino Médio Completo  
Centro Educacional São Francisco de Assis - CESFA  
E-mail: [caroline.furlanetto@unirg.edu.br](mailto:caroline.furlanetto@unirg.edu.br)  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1828-7040/print>  
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/0312581369835639>

**João Pedro Lima Vaz de Almeida**

Ensino Médio Completo  
Colégio Bernardo Sayão - CBS  
E-mail: [joao.almeida@unirg.edu.br](mailto:joao.almeida@unirg.edu.br)  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4302-3881>  
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/3555964503411342>

**Layra Eugenio Pedreira**

Ensino Médio Completo  
Centro Educacional Fé e Alegria Paroquial Bernardo Sayão  
E-mail: [layra.e.pedreira@unirg.edu.br](mailto:layra.e.pedreira@unirg.edu.br)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0693-4261>  
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/3094097154508742>

**Mariana Gomes de Lira**

Ensino Médio Completo

Colégio Dinâmico

E-mail: mariana.g.lima@unirg.edu.br

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2562-3134>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/2800722262021758>

**Thiago Santos Souza**

Especialista em Saúde Pública

Gran Centro Universitário - GRAN

E-mail: thiagossouza@unirg.edu.br

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1664-6232>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6740731710382096>

## RESUMO

**Introdução:** A doença do Alzheimer (DA) é a principal causa de demência na população idosa, representando 60% a 70% dos casos, como consequência leva ao declínio cognitivo. Paralelamente, a prevalência do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tem aumentado, com o distúrbio metabólico aumentando o risco de demência. A relação entre DA e DM2 é complexa e envolve fatores de risco associados ao estilo de vida e hábitos alimentares, bem como o eixo cérebro-intestino. A inflamação mediada por citocinas, como IL-6 e TNF- $\alpha$ , resulta na exacerbação da DA e contribuindo para a resistência à insulina, formando um elo entre as duas condições. **Objetivo:** Analisar e associar a DA e a Demência como uma complicação da DM2, bem como a sua prevenção. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com método prisma, onde foram analisados e selecionados artigos, dos últimos 5 anos, das bases de dados eletrônicas: Pubmed e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Utilizou-se os descritores: “Diabetes Mellitus”, “Alzheimer”, “Demência” combinados entre si com o operador booleano “AND”. Obteve-se 99 artigos, dentre os quais somente 12 contemplavam com o objetivo do estudo. **Resultados e Discussão:** Os estudos mostraram que a DM2 aumenta o risco de doenças neurodegenerativas, como a DA, devido à resistência à insulina e inflamação crônica. As intervenções, como exercícios físicos e medicamentos (exenatida e metformina) podem ajudar na preservação da função cognitiva do diabético. A hipoglicemia e a obesidade também afetam negativamente a saúde cerebral, levando a alterações na perfusão e densidade neuronal. A pesquisa busca entender melhor essas relações para desenvolver estratégias de prevenção e tratamento. **Conclusão:** A pesquisa aborda sobre os efeitos da inflamação sistêmica e das alterações metabólicas ao oferecer novas perspectivas para as intervenções que visem não apenas controlar a DM2, mas também a preservação da função cognitiva na população de risco.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus. Alzheimer. Demência.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência entre a população idosa, respondendo por cerca de 60% a 70% dos casos (WHO, 2020). A etiologia da DA ainda não está totalmente esclarecida, embora avanços significativos tenham sido alcançados no conhecimento dos fatores de risco genéticos e ambientais, bem como em relação aos achados patológicos associados a esse distúrbio neurodegenerativo. Uma das principais características da DA é a agregação e deposição de peptídeos  $\beta$ -amiloides ( $A\beta$ ) na superfície extracelular das células neuronais, levando à formação de oligômeros e fibrilas  $A\beta$  no cérebro. Além disso, pacientes com DA apresentam hiperfosforilação das proteínas TAU no cérebro, que se acumulam nos microtúbulos dos neurônios, resultando em emaranhados neurofibrilares. Esses eventos promovem efeitos citotóxicos nas células neuronais, levando ao declínio cognitivo (Yang, 2019).

Ao mesmo tempo, a prevalência de diabetes mellitus (DM) aumentou nas últimas décadas. De acordo com a International Diabetes Federation (IDF), 1 em cada 10 pessoas vive com diabetes em todo o mundo e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é responsável por quase 90% de todos os casos de diabetes (IDF, 2020), que é caracterizado pela resistência à insulina. Semelhante à demência, o risco de desenvolver DM2 aumenta com a idade; por outro lado, esse distúrbio metabólico também aumenta o risco de demência (Chen; Yu; Gong, 2019).

A doença de Alzheimer e sua relação com a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ainda compõem mecanismos ainda mal compreendidos. Nesse sentido, sempre se relaciona com fatores de riscos estabelecidos nos hábitos alimentares e estilo de vida, em que a associação entre diabetes tipo 2 e doença de Alzheimer caracteriza-se no eixo cérebro-intestino (Carranza-Naval *et al.*, 2021). A inflamação mediada por citocinas como IL-6, TNF- $\alpha$  ou TGF- $\beta$  atuam concomitantemente na exacerbação da doença de Alzheimer (Barroeta-Espar *et al.*, 2019). Com isso, a liberação de mais mediadores inflamatórios pelos adipócitos, podem ainda aumentar a resistência à insulina em indivíduos que são portadores da Diabetes Mellitus tipo 2 (Haghani *et al.*, 2015). Criando dessa forma o processo inflamatório como um elo para as duas doenças (Carranza-Naval *et al.*, 2021).

Diferentes estudos demonstraram a existência de uma associação de modo significativo na DM2 e o desenvolvimento da DA. Avanços no campo da neuroendocrinologia de forma marcante fizeram a investigação dos mecanismos moleculares subjacentes envolvidos na ligação entre ambos os distúrbios. Mesmo que vários fatores de confusão possam intervir nessa relação, estudos descobriram que essas doenças podem compartilhar fenômenos fisiopatológicos como é o caso das várias anormalidades quando se trata da sinalização da insulina nas vias PI3K e MAPK nos tecidos cerebrais,

assim como também a interrupção da função mitocondrial, autofagia, defeitos nos transportadores de glicose (GLUTs 1 e 3) e estresse oxidativo (Rojas *et al.*, 2021).

Posto isso, na doença de Alzheimer, além desses fatores, a alteração do metabolismo da glicose e da sinalização da insulina no cérebro parece haver indução da perda de maneira precoce dos neurônios e comprometimento da plasticidade sináptica, nos anos que antecedem a manifestação clínica da doença. Nesse sentido, devido à grande quantidade de evidências sobre a existência de resistência à insulina no cérebro durante a doença de Alzheimer levou à descrição desta doença como "diabetes tipo 3" (Hamzé *et al.*, 2022). A presente pesquisa tem como objetivo analisar e associar a doença do Alzheimer e a Demência como uma complicação da Diabetes Mellitus tipo 2, bem como a sua prevenção.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste numa revisão integrativa da literatura com método prisma. Assim, foi iniciada a pesquisa com uma ampla busca na literatura, onde utilizou-se as bases de dados eletrônicas: PubMed e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), para a busca bibliográfica, tendo como a finalidade de contemplar com o objetivo desta pesquisa. Sendo que os principais termos utilizados foram os descritores "Diabetes Mellitus", "Alzheimer", "Demência". A busca foi restrita aos últimos 5 (cinco) anos, de 2019 até outubro de 2024. O site utilizado para a criação e geração do fluxograma PRISMA foi o CANVA.

Tendo como os seguintes critérios de inclusão e exclusão utilizados na Base de Dados Eletrônicas:

### 2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Artigos nas línguas inglesa e portuguesa.
2. Artigos classificados como Meta-análise.
3. Artigos científicos que realizaram Ensaio Clínico.
4. Artigos do tipo Ensaio Controlado Randomizado.
5. Artigos completos e gratuitos.
6. Artigos que realizaram o estudo com humanos e ambos os sexos.

### 2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Artigos de Revisão Sistemática e de Literatura.

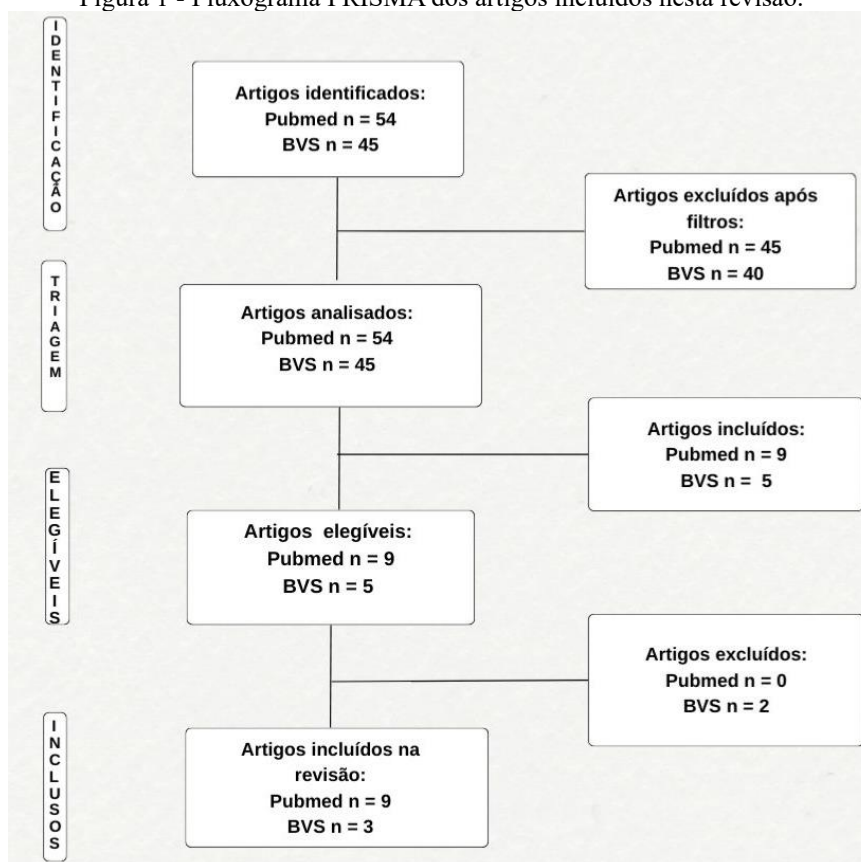
2. Artigos do tipo Resumo, Carta, Edital, Tese, Doutorado, Bibliografia, estudos que não terminaram suas análises ou não obtiveram uma análise concreta do estudo proposto.
3. Artigos particulares.
4. Artigos científicos não originais.
5. Artigos que não contemplavam com o objetivo do presente artigo.

Na plataforma Eletrônica Bibliográfica da PubMed foram utilizados os descritores “Diabetes Mellitus” e “Alzheimer” combinados com o operador booleano “AND”. Além disso, utilizou-se os critérios de inclusão e exclusão mencionados e detalhados anteriormente, juntamente com os artigos disponíveis nos idiomas inglês e português dos últimos 5 (cinco) anos, de 2019 até outubro de 2024, e os filtros: “ensaio clínico”, “ensaio controlado randomizado”, “meta-análise”, “humanos”, “ambos os sexos” e “texto gratuito completo”. Dessa maneira, obteve-se um total de 16 (dezesesseis) artigos científicos, dentre os quais 2 (dois) artigos foram selecionados. Ademais, realizou-se outra busca contendo os mesmos filtros e critérios mencionados anteriormente, no entanto, utilizou-se a combinação dos seguintes descritores: “Diabetes Mellitus”, “Alzheimer”, “Demência” todos combinados com o operador booleano “AND”, e obteve-se 6 (seis) artigos, os quais somente 2 (dois) artigos contemplavam com o objetivo do estudo. Além disso, fez-se uma 3º (terceira) busca utilizando os mesmos filtros, entretanto, com os seguintes descritores: “Diabetes Mellitus” e “Demência” combinados com o operador booleano “AND”, e foi encontrado 32 (trinta e dois) artigos, dentre os quais apenas 5 (cinco) artigos foram selecionados para o estudo.

Na plataforma eletrônica BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) foram utilizados os seguintes descritores: “Diabetes Mellitus”, “Alzheimer”, “Demência”, todos combinados entre si com o operador booleano “AND”. Ademais, utilizou-se os critérios de inclusão e exclusão mencionados e detalhados anteriormente, juntamente com os artigos disponíveis nos idiomas inglês e português dos últimos 5 (cinco) anos, de 2019 até outubro de 2024, e os filtros: “Guia de prática clínica”, “ensaio clínico controlado” e “estudo prognóstico”. Nessa busca encontrou-se 45 (quarenta e cinco) artigos científicos, dos quais apenas 3 (três) atendiam o objetivo do presente estudo.

A triagem dos artigos nas plataformas mencionadas anteriormente foi demonstrada na Figura 1, sendo evidenciada em fluxograma o modelo de seleção dos artigos.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA dos artigos incluídos nesta revisão.



Fonte: Respectivos trabalhos dos autores.

### 3 RESULTADOS

Obteve-se um total de 12 (doze) artigos selecionados para o presente estudo, sendo 9 (nove) artigos da Base de Dados da PubMed e 3 (três) artigos da plataforma BVS. A descrição dos artigos incluídos nesta revisão sistemática, as quais foram separadas pelas plataformas de Base de Dados Eletrônicas, PubMed e BVS, são evidenciadas nas Tabela 1 e Tabela 2, respectivamente. Considerou-se os seguintes critérios para compor as Tabelas 1 e 2, como o título do trabalho, os autores, o ano de publicação, objetivo, assim como os resultados perante à associação da Diabetes Mellitus com a Doença do Alzheimer e/ou a Demência. Os estudos selecionados apresentaram metodologia adequada para as pesquisas evidenciadas.

Tabela 1 - Dados incluídos dos artigos selecionados da PubMed para a presente revisão.

Título	Autor/ Ano	Objetivo	Resultados
Treinamento cognitivo computadorizado para adultos mais velhos com maior risco de demência devido ao diabetes: descobertas de um ensaio	Bahar-Fuchs <i>et al.</i> , 2020	Avaliar os efeitos do treinamento cognitivo computadorizado adaptativo e personalizado na cognição e no autogerenciamento de doenças em idosos com diabetes.	Melhorias moderadas no desempenho em um composto cognitivo global nas avaliações pós-tratamento foram observadas em ambas as condições de treinamento

clínico randomizado e controlado			cognitivo, com pequenas melhorias adicionais observadas no acompanhamento de 6 meses.
A suplementação dietética com curcumina reduz os níveis circulantes de glicogênio sintase quinase-3 $\beta$ e polipeptídeo amiloide das ilhotas em adultos com alto risco de diabetes tipo 2 e doença de Alzheimer	Thota <i>et al.</i> , 2020	Determinar se a suplementação dietética com curcumina reduz os níveis plasmáticos de peptídeos, GSK-3 $\beta$ e IAPP que estão implicados na resistência à insulina em pessoas com alto risco de desenvolver T2D.	A suplementação de curcumina reduziu significativamente os níveis circulantes de GSK-3 $\beta$ ( $-2,4 \pm 0,4$ ng/mL vs. $-0,3 \pm 0,6$ , $p = 0,0068$ ) e IAPP ( $-2,0 \pm 0,7$ ng/mL vs. $0,4 \pm 0,6$ , $p = 0,0163$ ) e a resistência à insulina ( $-0,3 \pm 0,1$ vs. $0,01 \pm 0,05$ , $p = 0,0142$ ) em comparação com o grupo placebo.
Hiperglicemia aguda leva à alteração da atividade cerebral do lobo frontal e à redução da memória de trabalho no diabetes tipo 2	Backestrom <i>et al.</i> , 2021	Estudar a associação entre hiperglicemia aguda e memória de trabalho, semântica e episódica em participantes com diabetes tipo 2 em comparação a um grupo de controle pareado por sexo e idade.	Os participantes com DM2 tiveram memória de trabalho reduzida durante os testes 1- e 2-back. fMRI durante clamp placebo revelou aumento do sinal BOLD no córtex frontal lateral esquerdo e no córtex cingulado anterior como uma função da carga da memória de trabalho em ambos os grupos ( $3 > 2 > 1$ ).
Níveis de semaglutida circulante determinam reduções na HbA1c e no peso corporal em pessoas com diabetes tipo 2	Overgaard <i>et al.</i> , 2021	Analisar as vias de administração oral versus parenteral, revelando que os níveis circulantes de semaglutida preveem resultados em pessoas com diabetes tipo 2.	Em níveis de exposição típicos para semaglutida oral, a resposta estimada é de 1,58% (oral) versus -1,62% (subcutânea) para HbA 1c e 3,77% (oral) versus 3,48% (subcutânea) de redução no peso corporal em relação à linha de base após 6 meses.
A ativação do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 melhora o declínio cognitivo no diabetes mellitus tipo 2 por meio de uma via independente do metabolismo	Li <i>et al.</i> , 2021	Avaliar se a administração de liraglutida pode melhorar o declínio cognitivo em pacientes com DM2 por meio de neuroimagem fNIRS combinada com testes cognitivos presenciais e investigar se seu efeito neuroprotetor está associado à melhora metabólica.	O liraglutido aumentou significativamente a ativação das regiões cerebrais do córtex pré-frontal dorsolateral e do córtex orbitofrontal ( $P=0,0038$ ).
Efeito da hipoglicemia no desempenho cognitivo em pacientes idosos com diabetes: uma meta-análise	Mu <i>et al.</i> , 2024	Usar meta-análise para compilar informações de vários estudos para investigar a existência e a gravidade do comprometimento cognitivo em pacientes idosos com diabetes que apresentam episódios de hipoglicemia.	Pacientes idosos com diabetes tipo 2 com episódios de hipoglicemia tiveram desempenho de memória significativamente pior (diferença média padronizada, 0,19; IC de 95%, 0,29–0,09).

Alterações induzidas pela metformina no microbioma intestinal e no metaboloma plasmático estão associadas à cognição em homens	Rosell-Díaz <i>et al.</i> , 2024	Investigar as associações do uso de metformina com a cognição, explorando mecanismos potenciais por meio da análise do microbioma intestinal e do metaboloma plasmático usando metagenômica shotgun e HPLC-ESI-MS/M, respectivamente.	Após estratificação por sexo, a proporção <i>A. muciniphila/R. ilealis</i> foi significativamente e positivamente associada a pontuações de memória mais altas e memória melhorada em homens. Metformina foi associada a um enriquecimento das vias microbianas envolvidas no ciclo do TCA e no metabolismo do butanoato, arginina e prolina em ambas as coortes.
Proteínas inflamatórias associadas à doença de Alzheimer reduzidas por um agonista do receptor GLP1: uma análise post hoc do ensaio clínico randomizado controlado por placebo EXSCEL	Koychev <i>et al.</i> , 2024	Fornecer mais evidências para a eficácia potencial e mecanismo de ação em relação à DA da exenatida uma vez por semana (EQW), um RA GLP-1, ao mesmo tempo em que considera o efeito de fatores de risco não modificáveis (idade) e modificáveis (eventos cardiovasculares anteriores).	EQW afetou FCN2 (d de Cohen -0,019), PAI-1 (d de Cohen -0,033), sVCAM-1 (d de Cohen 0,035) e um cluster citocina-citocina (d de Cohen 0,037) significativamente em comparação com placebo. Esses efeitos foram sustentados em indivíduos com mais de 65 anos, mas não naqueles com menos de 65 anos.
Viabilidade e eficácia preliminar de diferentes intensidades de treinamento funcional em pacientes idosos com diabetes tipo 2 com comprometimento cognitivo: um estudo controlado randomizado piloto	Ghahfarrokhi <i>et al.</i> , 2024	Investigar a viabilidade e a eficácia preliminar de seis semanas de diferentes intensidades de exercícios funcionais em pacientes idosos com DT2 e comprometimento cognitivo.	O HIFT apresentou uma maior taxa de adesão (91% vs. 87,5%), segurança e aceitabilidade em comparação ao LIFT. As alterações nos escores Stroop foram significativas apenas no grupo HIFT em comparação ao grupo controle (P = 0,013).

Fonte: Respectivos trabalhos dos autores.

Tabela 2 - Dados incluídos dos artigos selecionados da BVS para a revisão

Título	Autor/ Ano	Objetivo	Resultados
Identificação de padrões de comorbidade latentes em adultos com comprometimento cognitivo percebido: descobertas de rede do sistema de vigilância de fatores de risco comportamentais	Ramos-Vera <i>et al.</i> , 2022	Explorar a estrutura de rede de comorbidade crônica em uma amostra nacional dos EUA abrangendo todos os 50 estados dos EUA, com mais de 170.000 participantes relatando comprometimento cognitivo percebido.	Os resultados do EGA mostram associações entre as condições comórbidas avaliadas. Três padrões de comorbidades foram identificados: (1) artrite, asma, doenças respiratórias e depressão; (2) obesidade, DM2, pressão alta e colesterol alto no sangue; e (3) ataque cardíaco, doença cardíaca coronária, derrame e doença renal.



Alteração no número de células neuronais e não neuronais em modelos murinos de obesidade	Andrade <i>et al.</i> , 2023	Determinar a composição absoluta de células neuronais e não neuronais em diferentes regiões cerebrais dos modelos genéticos de camundongos de obesidade <i>Lep<sup>ob/ob</sup></i> e <i>LepR<sup>Null/Null</sup></i> .	Camundongos <i>LepR<sup>Null/Null</sup></i> têm densidade aumentada de células não neuronais, principalmente células gliais, no hipocampo, córtex frontal e hipotálamo em comparação com camundongos selvagens ou <i>Lep<sup>ob/ob</sup></i> , indicando respostas inflamatórias aumentadas em diferentes regiões cerebrais do modelo <i>LepR<sup>Null/Null</sup></i> .
Neuroproteção contra o dobramento incorreto de proteínas na hipoperfusão cerebral concomitante à síndrome metabólica. Uma perspectiva translacional.	Bordet <i>et al.</i> , 2023	Apresentar uma revisão atualizada resumida de descobertas pré-clínicas, discutindo implicações clínicas e propondo novas abordagens experimentais de uma perspectiva translacional.	A gastrodina (GAS), um componente bioativo da erva TianMa, melhorou o aprendizado e o comprometimento da memória em um modelo de rato com demência vascular.

Fonte: Respectivos trabalhos dos autores.

#### 4 DISCUSSÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tem sido identificado como um fator de risco importante para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e demência, devido à resistência à insulina e ao estado inflamatório crônico associados à condição (Koychev *et al.*, 2024). A inflamação sistêmica e o estresse oxidativo presentes em pacientes com DM2 contribuem para o agravamento de condições neurodegenerativas, elevando o risco de comprometimento cognitivo e demência (Overgaard *et al.*, 2021). A associação entre DM2 e Alzheimer pode ser explicada pela aterosclerose dos pequenos vasos cerebrais, que gera danos na substância branca, levando à disfunção cognitiva e comprometimento mental (Ramos-Vera *et al.*, 2022).

Intervenções físicas regulares têm demonstrado ser uma medida preventiva eficaz para minimizar o risco de neurodegeneração em idosos com DM2. Ghahfarrokhi *et al.* (2024) mostraram que o treinamento físico, seja de alta ou baixa intensidade, pode melhorar a aptidão física e reduzir o comprometimento cognitivo leve em idosos. Além disso, a prática contínua de atividades físicas auxilia na manutenção da saúde física e mental, contribuindo para a prevenção do declínio cognitivo e doenças como Alzheimer, especialmente em populações mais velhas com DM2 (Ghahfarrokhi *et al.*, 2024).

Terapias farmacológicas também apresentam papel relevante na prevenção das complicações neurodegenerativas relacionadas ao DM2. A exenatida, um medicamento usado no tratamento do DM2, mostrou redução de marcadores inflamatórios como CRP, IL-6 e TNF- $\alpha$ , sugerindo um efeito anti-inflamatório e neuroprotetor, o que pode diminuir o risco de Alzheimer (Koychev *et al.*, 2024). A semaglutida, além de auxiliar no controle glicêmico, também apresenta benefícios no manejo do peso

em pacientes com DM2, sugerindo efeitos preventivos contra complicações neurodegenerativas (Overgaard *et al.*, 2021).

A suplementação dietética por 12 semanas com curcumina, um curcuminóide bioativo com capacidade anti-inflamatórias e antioxidantes, foi capaz de reduzir os peptídeos diretamente ligados à resistência insulínica (RI) com uma dose de 180 mg. O acúmulo de beta-amilóide e proteína tau no cérebro por defeito sinalizador tangencia o DM2, Doença de Alzheimer (DA) e Demência ao GCK-3, inativado pela ação da insulina. Ao ser hiperativado na condição de resistência insulínica, contribui para a hiperfosforilação da proteína tau e conjugação das placas beta-amiloides. Além de reduzir os mediadores inflamatórios como ciclooxigenase-2, citocinas e fatores de transcrição, a curcumina foi capaz de inibir a atividade da GCK-3, uma enzima que participa na síntese do glicogênio e portanto, da regulação glicêmica. O estudo destaca hiperinsulinemia e resistência insulínica ligados a patogênese do DM2, e de como a curcumina age tanto nos níveis séricos de GCK-3 quando na IAPP, um polipeptídeo amilóide de ilhotas pancreáticas ligados diretamente na resistência insulínica e no aumento da atividade do GCK-3. Portanto, a ação desse potencial fármaco, por meio da RI, reduz os fatores de risco associados às condições subsequentes ao DM2 e DA relacionados ao comprometimento cognitivo (Thota *et al.*, 2020).

Ao analisar a ação metagenômica e metabolômica da Metformina, constatou-se que há uma íntima relação na microbiota intestinal e memória no estudo de Rosell-Díaz *et al.* (2024). É válido destacar que pessoas com DM2 tem 60% mais chances de desenvolvimento de doenças demenciais, portanto o tratamento com Metformina, hipoglicemiante oral amplamente utilizado, e a sua relação com melhores desempenhos cognitivos e de memória tem sido estudados. A metformina tem ação intestinal, com íntima relação nos hospedeiros do filo Firmicutes, Bacteroidetes e Proteobacteria, aumentando as bactérias benéficas. Para isso, exames aplicados na prática clínica e testes neurocognitivos foram aplicados nos estudos Aging Imageomics Study e Metformina and Intestinal Microflora Study, obtendo como resultados espécies associadas à metformina, principalmente o aumento da *Escherichia coli* (Proteobactéria). Esta bactéria está envolvida no metabolismo do glutamato-GABA, cujo papel neurotransmissor é essencial para o desenvolvimento e funcionamento cerebral, melhorando a memória e aprendizagem. Os lipopolissacarídeos atuam na inflamação intestinal e redução da absorção lipídica como efeito direto do fármaco, uma vantagem da *E. coli* em relação às outras espécies. Portanto, o uso desse importante hipoglicemiante oral tem se mostrado eficaz ao melhorar a memória, função executiva e semântica dos portadores de DM2 (Rosell-Díaz *et al.*, 2024).

Uma meta-análise compreendendo 7 (sete) estudos avaliou como a hipoglicemia em pessoas acima de 45 anos favorece o comprometimento cognitivo e estados demenciais no período de 1989 a 2022. Aplicando testes que avaliam memória, inteligência, função executiva, velocidade de processamento e eficiência psicomotora em pacientes com diabetes tipo 1 e 2, obteve-se grande heterogeneidade, em parte pelas escalas utilizadas. Com uma diferença média padronizada de -0,49; IC 95%, -0,85 a -0,13, houve um pior desempenho cognitivo entre os pacientes DM2 com episódios de hipoglicemia. A hipoglicemia é a disglucemia que mais afeta a função neuronal, visto que 70% da metabolização da glicose é destinada às sinalizações cerebrais, e quando ocorre em idosos diabéticos, afeta profundamente a cognição e a função psicomotora. Com uma variação de 3,0-3,5 mmol/L de glicose no sangue, alterações cognitivas podem ocorrer por afetar diretamente as mitocôndrias neuronais, que a longo prazo leva o estresse oxidativo e morte neuronal pelo estado hipoglicêmico, que pelos estudos neuropatológicos realizados, afetam mais o córtex cerebral e o hipocampo, estruturas envolvidas na memória. Portanto, é evidente o comprometimento cognitivo nos campos da inteligência, memória e função psicomotora pelo estado hipoglicêmico em pacientes diabéticos acima dos 45 anos, sendo necessário medidas de prevenção e diagnóstico para uma intervenção eficaz (Mu *et al.*, 2024).

O DM2 e suas complicações parecem estar associados a deficiências na memória de trabalho. Os participantes com DM2 apresentaram um IMC médio de 27,9 kg/m<sup>2</sup>, em comparação com o grupo de controle, que tinha um IMC médio de 26,2 kg/m<sup>2</sup>, representando uma diferença significativa, uma vez que o valor foi de 0,03. Além disso, a circunferência da cintura dos participantes com DM2 (101 cm) foi significativamente maior do que a do grupo de controle (91 cm), com um valor p de < 0,001, evidenciando a maior presença de obesidade neste grupo. Essas medidas são frequentemente associadas à resistência à insulina, uma característica central do DM2, que, por sua vez, pode impactar a função cognitiva. A glicemia de jejum média dos participantes com DM2 foi de 7,49 mmol/l, significativamente mais alta do que a dos controles, que apresentaram uma média de 5,00 mmol/l (p < 0,001). A HbA1c, que reflete o controle glicêmico ao longo do tempo, também foi superior no grupo de diabetes tipo 2 (52 mmol/mol ou 6,0%) em comparação com o grupo controle (37 mmol/mol ou 4,6%), com um valor p < 0,001. Esses resultados indicam uma clara desregulação do controle glicêmico nos participantes diabéticos, que pode correlacionar-se com as deficiências cognitivas observadas. Ademais, no que diz respeito ao desempenho em memória de trabalho, as pontuações medianas na tarefa de 2-back indicaram que o grupo de DM2 (31,89) teve um desempenho inferior em comparação ao grupo controle (33,47), com um valor p de 0,028. Isso sugere que a hiperglicemia, em particular, pode ter um impacto negativo na função de memória de trabalho em indivíduos com DM2.

Além disso, a relação entre hiperglicemia e desvio na atividade cerebral durante tarefas de memória de trabalho foi evidenciada no uso de fMRI (Backstrom *et al.*, 2021).

Ademais, sobre a ativação do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon, estudos descrevem a melhora cognitiva no DM2 por meio de uma via independente do metabolismo, com a utilização da Liraglutida por 12 (doze) semanas em que resultou em melhorias significativas na função intelectual, quando comparadas ao tratamento hipoglicêmicos convencional. As avaliações indicam que o medicamento ativou não apenas regiões cerebrais específicas, como o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) e o córtex orbitofrontal (OFC), mas também que essa ativação estava associada a melhorias no desempenho cognitivo independente, como de parâmetros metabólicos (pressão arterial, glicemia e peso corporal). Essa evidência sugere que os efeitos benéficos da liraglutida sobre a cognição podem ser atribuídos a um mecanismo neuroprotetor direto, e não apenas a melhorias na saúde metabólica. Entretanto, o estudo apresentou limitações, como a falta de randomização e o questionamento sobre a generalização dos resultados para outros análogos do GLP-1. Além disso, a possibilidade de viés na repetição de testes cognitivos deve ser considerada. Apesar dessas limitações, os resultados sugerem uma nova direção para pesquisas futuras, especialmente no que diz respeito à utilização de RAs GLP-1 como tratamento para comprometimento cognitivo em pacientes com DM2 (Li *et al.*, 2021).

Os impactos da CCT (Treinamento Cognitivo Computadorizado) multidomínio em resultados tanto cognitivos quanto não cognitivos em adultos mais velhos com maior risco de demência devido ao DM2. A investigação realizada e os efeitos de uma intervenção secundária de suporte emocional (SE) em relação à adesão e aos resultados de autogerenciamento da doença. Na avaliação de seis meses pós-intervenção, os participantes relataram uma redução significativa nos sintomas relacionados ao humor, especialmente a ansiedade, em comparação com a linha de base do estudo. Isso pode explicar as melhorias cognitivas contínuas observadas após o término da intervenção. Um aspecto notório do estudo foi a análise dos efeitos da CCT no autogerenciamento da doença, que foi avaliado de forma subjetiva. Contudo, essa descoberta é limitada ao autorrelato dos participantes e não foi corroborada pelas análises de informantes. Embora as informações relatadas pelos informantes possam ter maior validade em áreas como humor e comportamentos, a avaliação do autogerenciamento do DM2 pode ser menos confiável, especialmente porque as informações coletadas não residiam com os participantes ou não interagiam frequentemente o suficiente para avaliar com precisão os comportamentos de autogerenciamento. A correlação observada entre os comportamentos de autogerenciamento relatados pelos participantes e os informantes ( $r = 0,68$ ) sugere uma boa concordância geral entre as observações feitas. No entanto, não há evidências que indicassem que as melhorias no autogerenciamento do

DM2 estavam mais associadas àqueles que apresentaram uma melhoria "cl clinicamente significativa" na cognição global, definida como uma mudança de pelo menos 0,5 desvios padrão. Dadas as modestas melhorias no autogerenciamento, a questão de como as mudanças cognitivas poderiam moderar as melhorias induzidas pela CCT no autogerenciamento do DM2 ainda requer investigação em um estudo com uma amostra maior (Bahar-Fuchs *et al.*, 2019).

No estudo feito por Bordet *et al.* (2023) que utilizou modelos animais murinos com deficiência de leptina e de receptor de leptina, dos quais simulavam hiperfagia, obesidade maciça e aumento de IMC, portanto simulavam a clínica de Síndrome Metabólica e de desenvolvimento de DM2, foi possível concluir que ainda é necessária a compreensão das alterações metabólicas que evoluem para o declínio cognitivo. Compreende-se que o DM2 aumenta a hipoperfusão cerebral em modelos de camundongos, pois o estado hiperglicêmico é capaz de causar alterações microvasculares e afetar de forma direta a perfusão cerebral, sendo um precursor significativo das patologias neurodegenerativas, a exemplo da DA. Além disso, o DM2 é uma das consequências da obesidade, sendo ambos constituintes dos fatores de risco para doenças neurodegenerativas. Na etiologia dessas patologias encontra-se o desdobraimento e agregação proteica patológicas, que geram a citotoxicidade responsável pela morte neuronal. Dessa forma, a hipoperfusão cerebral crônica e a neurodegeneração possuem como cerne as alterações metabólicas consequentes do DM2 e fatores de risco cardiocerebrovasculares (Bordet *et al.*, 2023).

A análise do impacto da obesidade na composição celular cerebral de modelos de camundongos forneceu informações importantes para entender as mudanças cerebrais associadas à obesidade. O estudo realizado por Andrade *et al.* (2023) utilizou a técnica de imunofluorescência (IF) para identificar alterações absolutas na composição celular e na densidade do cérebro em dois modelos de obesidade: camundongos Lep ob/ob e LepR Null/Null. Os dados sugerem que a obesidade está ligada a uma redução no tamanho cerebral e a alterações no número e densidade de células em várias regiões do cérebro desses camundongos. Houve uma redução no número de neurônios no hipocampo, uma região essencial para funções cognitivas como aprendizado e memória, nos camundongos Lep ob/ob e LepR Null/Null. Em contrapartida, a densidade de células não neuronais, predominantemente células gliais, aumentou no córtex frontal, hipocampo e hipotálamo dos camundongos LepR Null/Null, sugerindo uma resposta neuro inflamatória exacerbada nessas regiões. A técnica IF apresenta-se como uma ferramenta vantajosa para análises quantitativas comparada à estereologia, especialmente em estudos sobre composição celular cerebral, pois oferece maior precisão, custo-benefício e reprodutibilidade. Além disso, o método IF permite uma coloração mais eficiente com anticorpos específicos, como o NeuN, essencial para a marcação de neurônios, além de minimizar problemas de encolhimento de

tecido frequentemente associados à estereologia, o que garante resultados mais confiáveis. Os modelos utilizados replicam aspectos da obesidade humana, permitindo investigar a associação entre obesidade e neurodegeneração, além de destacar a relevância crescente dessa relação diante da prevalência de distúrbios metabólicos. Estudos futuros devem explorar componentes inflamatórios e metabólicos que afetam a composição celular cerebral e considerar modelos alternativos para entender melhor os efeitos diretos da obesidade na neurogênese e nas doenças neurodegenerativas (Andrade *et al.*, 2023).

## 5 CONCLUSÃO

O presente estudo apresenta uma análise do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e sua relação com doenças neurodegenerativas, como doença do Alzheimer (DA) e Demência, e revela a complexidade dos mecanismos envolvidos na deterioração cognitiva. Estudos indicam que a resistência à insulina e a inflamação crônica associadas ao DM2 contribuem para o estresse oxidativo e a aterosclerose dos pequenos vasos cerebrais, resultando em comprometimento cognitivo. Intervenções físicas regulares, como treinamento físico de alta ou baixa intensidade, demonstraram eficácia na redução do risco de neurodegeneração em idosos com DM2, ressaltando a importância da atividade física na manutenção da saúde mental e física. Ademais, medicamentos como exenatida e semaglutida não apenas controlam os níveis glicêmicos, mas também apresentam efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores, sugerindo que podem reduzir o risco da DA. A curcumina, com suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, mostrou-se eficaz na redução de marcadores de resistência insulínica, destacando-se como uma potencial terapia adjuvante no manejo do DM2 e suas complicações cognitivas.

Nessa perspectiva, a metformina, amplamente utilizada no tratamento do DM2, demonstrou benefícios cognitivos associados à modulação da microbiota intestinal. Estudos indicam que a metformina pode melhorar a memória e a função executiva em pacientes diabéticos, possivelmente devido ao aumento de bactérias benéficas que influenciam o metabolismo cerebral. A relação entre hiperglicemia e comprometimento cognitivo é evidente, com evidências mostrando que episódios de hipoglicemia afetam negativamente a função neuronal, especialmente em indivíduos acima dos 45 anos.

Portanto, a pesquisa contínua sobre os efeitos da inflamação sistêmica e das alterações metabólicas no cérebro pode oferecer novas perspectivas para intervenções que visem não apenas controlar a DM2, mas também preservar a função cognitiva em populações em risco. Todavia, há necessidade de estudos adicionais que explorem as relações entre intervenções farmacológicas, mudanças na microbiota intestinal e desempenho cognitivo é clara, estabelecendo um caminho promissor para futuras investigações no campo da neurociência aplicada ao DM2.

## REFERÊNCIAS

- ANDRADE, M. M. et al. Alteration in the number of neuronal and non-neuronal cells in mouse models of obesity. *Brain Communications*, v. 5, n. 2, p. fcad059, mar. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad059>.
- BACKESTROM, A. et al. Acute hyperglycaemia leads to altered frontal lobe brain activity and reduced working memory in type 2 diabetes. *PloS one*, v. 16, n. 3, p. e0247753, mar. 2021. Disponível em: [10.1371/journal.pone.0247753](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247753).
- BAHAR-FUCHS, A. et al. Computerized Cognitive Training for Older Adults at Higher Dementia Risk due to Diabetes: Findings From a Randomized Controlled Trial. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, v. 75, n. 4, p. 747-754, mar. 2020. Disponível em: [10.1093/gerona/glz073](https://doi.org/10.1093/gerona/glz073).
- BARROETA-ESPAR, I. et al. Distinct cytokine profiles in human brains resilient to Alzheimer's pathology. *Neurobiology of Disease*, v. 121, p. 327-337, jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.10.009>.
- BORDET, S. et al. Neuroprotection from protein misfolding in cerebral hypoperfusion concurrent with metabolic syndrome. A translational perspective. *Front Neurosci*, v. 15, n. 17, p. 1215041, ago. 2023. Disponível em: [10.3389/fnins.2023.1215041](https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1215041).
- CARRANZA-NAVAL, M. J. et al. Alzheimer's Disease and Diabetes: Role of Diet, Microbiota and Inflammation in Preclinical Models. *Biomolecules*, v. 11, n. 2, fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom11020262>.
- CHEN, Y.; Yu, Q.; Gong, C. X. Conexão molecular entre diabetes e demência. Em: Nakabeppu, Y., Ninomiya, T. (eds) *Diabetes Mellitus. Avanços em Medicina Experimental e Biologia*, Springer, Cingapura, v. 1128, p. 103-131, mai. 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-981-13-3540-2\\_6](https://doi.org/10.1007/978-981-13-3540-2_6).
- GHAHFARROKHI, M. M. et al. Feasibility and preliminary efficacy of different intensities of functional training in elderly type 2 diabetes patients with cognitive impairment: a pilot randomised controlled trial. *BMC geriatrics*, v. 24, n. 71, p. 1-15, jan. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12877-024-04698-8>.
- HAGHANI, K. et al. TNF- $\alpha$  knockdown alleviates palmitate-induced insulin resistance in C2C12 skeletal muscle cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 460, n. 4, p. 977-982, abr. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.03.137>.
- HAMZÉ, R. et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Shared Molecular Mechanisms and Potential Common Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 23, p. 15287, dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms232315287>.
- KOYCHEV, I. et al. Inflammatory proteins associated with Alzheimer's disease reduced by a GLP1 receptor agonist: a post hoc analysis of the EXSCEL randomized placebo controlled trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 16, n. 212, p. 1-13, out. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01573-x>.

LI, Q. et al. Activation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Ameliorates Cognitive Decline in Type 2 Diabetes Mellitus Through a Metabolism-Independent Pathway. *Journal of the American Heart Association*, v. 10, n.14, p. e020734, jul. 2021. Disponível em: [10.1161/JAHA.120.020734](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020734).

MU, Z. et al. Efeito da hipoglicemia no desempenho cognitivo em pacientes idosos com diabetes: uma meta-análise. *ELSEVIER - Science Direct*, v. 85, n. 1, p. 56-62, fev. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.10.006>.

OVERGAARD, R. V. et al. Levels of circulating semaglutide determine reductions in HbA1c and body weight in people with type 2 diabetes. *Cell Reports Medicine*, v. 2, n. 9, p. 100387, p. 1-14, set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100387>.

RAMOS-VERA, C. et al. Identifying latent comorbidity patterns in adults with perceived cognitive impairment: Network findings from the behavioral risk factor surveillance system. *Front Public Health*, v. 20, n. 10, p. 981944, set. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.981944>.

ROSELL-DÍAZ, M. et al. Alterações induzidas pela metformina no microbioma intestinal e no metaboloma plasmático estão associadas à cognição em homens. *Metabolism - Clinical and Experimental*, v. 157, p. 155941, ago. 2024.

ROJAS, M. et al. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: Pathophysiologic and pharmacotherapeutics links. *World Journal of Diabetes*, v. 12, n. 6, p. 745–766, jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i6.745>.

THOTA, R. N. et al. A suplementação dietética com curcumina reduz os níveis circulantes de glicogênio sintase quinase-3 $\beta$  e polipeptídeo amiloide das ilhotas em adultos com alto risco de diabetes tipo 2 e doença de Alzheimer. *Nutrients*, v. 9, n. 12, p. 1032, abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12041032>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Demência. *Sala de Imprensa, WHO*. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.

YANG, S. H. Cellular and Molecular Mediators of Neuroinflammation in Alzheimer Disease. *International Neurology Journal*, v. 23, n. Suppl 2, p. S54-62, nov. 2019.