

**PREJUÍZOS COGNITIVOS EM DIABETES MELLITUS: REVISÃO DE  
LITERATURA**

**Cognitive impairment in Diabetes Mellitus: Literature Review**

Daniela V. Bavaresco<sup>1,3</sup>, Natália C. Ferreira<sup>1</sup>, Luciane B. Ceretta<sup>1,2</sup>, Lisiane T. G. Bitencourt<sup>1,2</sup>, Priscyla W. T. A. Simões<sup>1,2</sup>, Karin M. Gomes<sup>1,3</sup>, Graziela Amboni<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Programa de Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde - UNASAU, Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, Criciúma, SC, Brasil.

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva - PPGSCol, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde - UNASAU, Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, Criciúma, SC, Brasil.

<sup>3</sup>Curso de Psicologia - Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde - UNASAU, Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, Criciúma, SC, Brasil.

**Endereço para correspondência**

Graziela Amboni

Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva–UNESC. Av. Universitária, 1105.  
Criciúma – SC – Bairro Universitário. CEP – 88806-000

Email: gam@unesc.net

### **Resumo**

O Diabetes Mellitus consiste em uma doença crônica que ocorre quando o pâncreas não produz suficiente insulina, ou o organismo não é capaz de utilizar efetivamente a insulina produzida. O Diabetes Mellitus está sendo considerado um problema de saúde pública com forte influência no ponto de vista social e econômico em vários países do mundo. Esta doença está associada a déficits cognitivos, alterações estruturais e neurofisiológicas no cérebro. As alterações cognitivas têm como importante preocupação as possíveis dificuldades dos pacientes na adesão para um bom controle glicêmico. Percebeu-se a necessidade de um maior conhecimento sobre quais são os mecanismos e quais são os danos cognitivos decorrentes desta condição médica crônica.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus; Neuropsicologia; Cognição; Saúde Pública.

---

### **Abstract**

Diabetes Mellitus is a chronic disease that occurs when the pancreas does not produce enough insulin, or the body is unable to use effectively the produced insulin, Diabetes Mellitus is being considered a public health problem with strong influence on the social and economic agenda of many countries around the world. This disease is associated with cognitive deficits, Structural and neurophysiological changes on the brain. The cognitive impairments have as important concern the possible difficulties of the patients in adherence to good glycemic control. After realize the need for a better understanding of what are the mechanisms and what are the cognitive impairment resulting from this chronic medical condition.

**Keywords:** Diabetes Mellitus; Neuropsychology; Cognition.

---

## **INTRODUÇÃO**

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Diabetes Mellitus (DM) consiste em uma doença crônica que ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente, ou o organismo não é capaz de utilizar efetivamente a insulina

produzida<sup>1,2</sup>. Tem como característica básica ser uma enfermidade metabólica crônica, a hiperglicemia, como resultado de uma total falta de insulina, uma falta relativa de insulina ou de resistência à insulina<sup>3</sup>, sendo uma doença crônica com várias complicações clínicas e está entre as maiores causas de morbidade e mortalidade no Brasil<sup>4</sup>.

A DM é considerada uma epidemia. A prevalência do DM 2 tem se elevado vertiginosamente<sup>5</sup>, chegando a atingir, no ano de 2002, cerca de 173 milhões de pessoas<sup>6</sup> e com previsão de que em 2030 haja 11 milhões de portadores da doença<sup>7</sup>. A incidência é crescente. No ano de 2006, segundo o Caderno de Atenção Básica do Ministério da Saúde<sup>8</sup>, estimava-se que cerca de 5 milhões e meio da população, ou seja, o que representa 11% da população igual ou superior a 40 anos, eram portadores da DM<sup>8</sup>. É considerada por algumas autores uma pandemia e um problema de saúde pública com alta morbidade, mortalidade e repercussões econômicas significativas<sup>6</sup>.

Segundo dados da OMS haverá um aumento do número de indivíduos diabéticos, de 171 milhões em 2000 para 366 milhões em 2030. Os gastos totais com esta doença atingiram US\$ 174 bilhões de dólares em 2007 nos EUA, valor que poderia ser reduzido pela metade, caso houvesse controle glicêmico adequado nos pacientes<sup>9</sup>. Deste modo, estima-se que em 2020 os gastos sejam em torno de US\$ 192 bilhões. Já no Brasil, em 2000, o diabetes custou cerca de US\$ 22,603 milhões e atualmente as hospitalizações correspondem a 2,2% do orçamento do Ministério da Saúde<sup>9</sup>.

Dados brasileiros mostram que as taxas de mortalidade por DM (por 1000 habitantes) apresentam acentuado aumento com o progredir da idade, variando de 0,46 para a faixa etária de 0 a 29 anos de idade a 223,3 para a de 60 anos ou mais, ou seja, um aumento de 400 vezes<sup>10</sup>.

A DM é uma doença complexa, que demanda mudanças no estilo de vida e no comportamento diário das pessoas por ela acometidas e necessita de uma comunicação efetiva entre paciente e profissional<sup>11</sup>.

## **CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES MELLITUS**

A classificação atual do DM é baseada na etiologia e não no tipo do tratamento. De acordo com a Associação Americana de Diabetes, existem quatro

classes clínicas de diabetes: O DM tipo 1, onde existe uma destruição das células  $\beta$  no pâncreas, geralmente levando a uma deficiência absoluta de insulina; e o DM tipo 2 que é resultante de um defeito secretor de insulina, ou as células receptoras de insulina não reconhecem esse hormônio; também existe a DM gestacional, que ocorre durante a gravidez; e outros tipos específicos de DM devido a outras causas como: defeitos genéticos na função das células  $\beta$ , defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino (fibrose cística) e o tipo induzido por drogas ou químicos (por exemplo, no tratamento de HIV/AIDS ou após transplante de órgãos)<sup>8,12,13</sup>.

O DM tipo 1, anteriormente conhecido como diabetes juvenil, compreende cerca de 10% do total de casos, e o DM tipo 2, anteriormente conhecido como diabetes do adulto, compreende cerca de 90% do total de casos<sup>8</sup>. O DM tipo 1 indica a absoluta deficiência de secreção da insulina, conseqüente da destruição da célula beta, onde a administração de insulina se faz necessária<sup>14,15</sup>. O DM tipo 2 é o tipo mais prevalente e caracteriza-se por uma deficiência relativa de insulina<sup>14,15</sup>. Outro tipo é o DM Gestacional, que é caracterizado pela diminuição da tolerância à glicose, de magnitude variável. Diagnosticada na gravidez, geralmente se resolve no período pós-parto, mas geralmente retornando anos depois<sup>8</sup>.

No diagnóstico de DM há critérios bem definidos, ocorrendo a partir da presença de sinais e sintomas clínicos associados aos exames laboratoriais. Os critérios diagnósticos estão baseados nas recomendações das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes<sup>6</sup> e incluem valores de glicemia de jejum medidos no soro ou plasma.

Atualmente os critérios aceitos para o diagnóstico de DM indicam a presença dos sintomas clássicos de diabetes, conhecidos como os 4Ps (poliúria, polidipsia, polifagia e perda involuntária de peso). Outros sintomas relevantes existentes são fadiga, fraqueza, letargia, prurido cutâneo e vulvar, balanopostite e infecções de repetição, além do diagnóstico ser realizado a partir de complicações crônicas como neuropatia, retinopatia ou doença cardiovascular aterosclerótica<sup>6,8</sup>. Os principais exames laboratoriais específicos são: Glicemia de jejum, Teste oral de tolerância à glicose (TTG-75g) e Glicemia casual<sup>8</sup>.

## **TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS**

Basicamente os tratamentos farmacológicos utilizados e preconizados pelo Ministério da Saúde Brasileiro indicam o uso de Insulina e Hipoglicemiante Oral (Metformina e Sulfoniluréia). Entretanto, outras questões de importância vital no tratamento do DM envolvem mudanças nos hábitos de vida<sup>16</sup>, como a melhora da qualidade de vida e da alimentação, manutenção de níveis de estresse e exercício físico<sup>8</sup>. Uma boa qualidade de vida é de extrema importância para os pacientes com DM, assim, com o desenvolvimento da doença se faz necessário a adoção de novos hábitos e comportamentos para efetivação do tratamento intensivo, os quais nem sempre são encarados com facilidade<sup>17,18</sup>.

## **COMORBIDADES NO DIABETES MELLITUS**

A relação entre o DM e as alterações psiquiátricas já têm sido relatadas há pelo menos um século. Assim, a presença de comorbidades psiquiátricas pode ser responsável pelo controle metabólico insatisfatório, o que provoca um aumento na morbidade e na mortalidade por consequência desta doença<sup>4</sup>. A presença destes sintomas estão associados a esta doença orgânica que pode ter um efeito devastador sobre a saúde física do indivíduo<sup>19</sup>. Dentre elas: doenças cardiovasculares, nefropatia, complicações oculares e transtornos psiquiátricos, como a depressão e a ansiedade<sup>20</sup>. Por exemplo, foi constatado que portadores de doenças crônicas têm o dobro de probabilidade de desenvolver transtornos de ansiedade e depressão em comparação a pessoas saudáveis<sup>21</sup>. Além disso, estudos indicam que a glicose elevada pode contribuir para o desenvolvimento da ansiedade e da depressão<sup>22</sup>. Percebeu-se que esses transtornos podem acarretar uma piora no curso do diabetes, como o aumento do sobrepeso, da mortalidade e da incapacidade funcional<sup>23</sup>.

## **DÉFICITS COGNITIVOS NO DIABETES MELLITUS**

O crescimento da prevalência das doenças crônicas vem acompanhando o envelhecimento da população. O envelhecer é um fator de muitas mudanças tanto comportamentais quanto cognitivas. O impacto do DM no Sistema Nervoso Central

(SNC) tem sido foco nos últimos anos de estudos associados a déficits cognitivos e alterações estruturais e neurofisiológicas no cérebro<sup>24</sup>.

Segundo o conceito biológico, o processo de envelhecimento é aquele onde o jovem se transforma em idoso levando à redução da capacidade de adaptação. Com o avanço da idade ocorrem mudanças naturais e patológicas, entre essas a diminuição da densidade cerebral e consequente perda de funções importantes do cérebro, como memória, atenção e aprendizado. O declínio cognitivo pode ser associado com episódios crônicos de eventos cardiovasculares, resistência à insulina, hiperglicemia ou hipoglicemia, mas o mecanismo de ligação à diabetes e à função cognitiva permanece desconhecido<sup>25</sup>. Assim, a DM tipo 2 vem sendo fortemente associada ao declínio cognitivo<sup>25</sup>. 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<sup>25, 26</sup>.

Os déficits cognitivos mais comuns são a diminuição em processo, velocidade e memória verbal, que pode se estender para outros aspectos da cognição com o avanço da idade. Depois dos 70 anos a DM parece produzir declínio cognitivo mais rápido e pode aumentar a ocorrência de mudanças patológicas associadas com doença da demência vascular ou Alzheimer<sup>27</sup>. No caso de hipoglicemia, estudos mostram que desencadeia uma cascata de eventos levando a produção de aminoácidos, influxo de cálcio, ativação de proteases e consequente lesão da estrutura cerebral<sup>28,29</sup>. O hipocampo é uma região de extrema importância para formação de memória e de grande envolvimento em distúrbios cognitivos. Nesta região cerebral há uma alta concentração de receptores de insulina e transportadores intracelulares de glicose<sup>30</sup>. A hiperglicemia pode resultar em alterações na plasticidade sináptica<sup>24</sup>.

O DM é associado a déficits cognitivos e alterações estruturais e neurofisiológicas no cérebro<sup>31</sup>. Estudos sugerem ação da hiperglicemia e dos produtos avançados finais de glicação (PAFG) no estresse oxidativo e acúmulo de substância  $\beta$ -amilóide intracerebral, assim como um episódio de hipoglicemia pode levar a déficit cognitivo temporário<sup>32</sup>. As possíveis alterações cognitivas têm como preocupação a dificuldade dos pacientes em aderir às medidas necessárias para o bom controle glicêmico, com maior possibilidade de complicações crônicas do DM<sup>32</sup>. As alterações neuroquímicas podem ocorrer na cadeia respiratória e fosforilação oxidativa, estresse

oxidativo e fator neurotrófico derivado do cérebro<sup>33</sup>. Há evidências sobre a ligação prejudicada da homeostase do metabolismo da glicose cerebral e declínio cognitivo. A diabetes pode causar danos cerebrais graves através de vários mecanismos e induzir ao declínio cognitivo<sup>34,35</sup>.

Em um estudo realizado por Lopes<sup>36</sup>, que avaliou o desempenho cognitivo de idosos com DM tipo 2 no Teste Wisconsin, verificou-se diferença significativa no desempenho de idosos com DM tipo 2, quando comparados com os idosos do grupo controle. O DM, de forma geral, é associado a déficits cognitivos e alterações estruturais e neurofisiológicas no cérebro<sup>31</sup>. Sabe-se que complicações vasculares, a ação da hiperglicemia e dos produtos finais de glicação no estresse oxidativo e o acúmulo de substância  $\beta$ -amilóide intracerebral, assim como um episódio de hipoglicemia, pode levar a déficit cognitivo temporário<sup>32</sup>. As alterações cognitivas têm como importante preocupação as possíveis dificuldades dos pacientes em aderir às medidas necessárias para o bom controle glicêmico, com maior possibilidade de complicações crônicas do DM<sup>32</sup>.

Em um estudo transversal realizado por Ryan<sup>37</sup> e relacionado ao DM, ao envelhecimento e ao declínio cognitivo, foram realizadas avaliações neuropsicológicas com 200 diabéticos tipo 1 e com 175 não diabéticos, com idade entre 18 e 64 anos, estratificados em cinco faixas etárias, utilizando os testes WAIS-R, Wisconsin Card Sorting Test, Verbal Paired Associate Learning Test, Four Word Short-term Memory Test, a eficiência psicomotora foi medida pelo Grooved Pegboard e Digit Vigilance Test. Os resultados sugerem que 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  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase nas membranas plasmáticas. Já em relação ao retardo psicomotor visto no estudo, acredita-se que ocorra devido a um dano axonal.

Em outro estudo longitudinal de Elias e colaboradores<sup>38</sup>, em Framingham Heart Study, localizado em Boston, com uma amostra de 551 homens e 872 mulheres, o autor relaciona a obesidade, o DM e o Déficit Cognitivo por meio do teste neuropsicológico de Kaplan–Albert, realizado por meio de oito sub-testes da escala Wechsler de inteligência para adultos (WAIS). A média de idade neste estudo foi de

67 anos, a maioria dos pacientes apresentaram DM tipo 2 e aumento da obesidade com o passar da idade, sendo ambos fatores de risco para o déficit cognitivo. Os mecanismos que ligam a obesidade à cognição são diferentes dos que ligam a DM a cognição, assim os resultados quanto à DM mostraram que não há uma dependência quando do tempo de doença e gênero. É bem reconhecido na literatura que a prevalência de demência é maior em pacientes diabéticos quando comparada a indivíduos não-diabéticos, ambos representam preocupações de Saúde Pública entre os idosos<sup>35,39</sup>. Indivíduos diabéticos sem demência possuem certos domínios cognitivos prejudicados, como a memória, a atenção e a função executiva do lobo frontal, conhecido como disfunção cognitiva diabética<sup>35</sup>. Talarowska e colegas<sup>40</sup> verificaram as diferenças cognitivas entre todos os pacientes diabéticos e pacientes com danos cerebrais, divididos em três grupos: pacientes com diabetes de tipo 1 (n=31), pacientes com diabetes tipo 2 (n=31) e pacientes com dano cerebral (n=33), concluindo que os pacientes diabéticos obtiveram resultados mais elevados no teste psicológico do que as pessoas com lesão cerebral.

Nos estudos analisados foi possível perceber a existência de diversas evidências de danos cognitivos e motores, tanto pelas alterações da DM propriamente como também pelas comorbidades a ela ligada, que tiveram como principal método de avaliação o teste WAIS, concluindo-se que tais déficits não têm como causa o envelhecimento.

## **CONCLUSÕES**

Sabe-se que atualmente a preocupação com o envelhecimento aumenta a cada dia e a população idosa cresce, e com ela vem o aumento das doenças crônicas. Fatores como o envelhecimento da população, a urbanização crescente e a adoção de estilos de vida pouco saudáveis como sedentarismo, dieta inadequada e obesidade são os grandes responsáveis pelo aumento da incidência e prevalência do diabetes em todo o mundo<sup>6,8,41</sup>. Pensando no cenário em questão, compreende-se a necessidade de uma maior atenção ao diabético e um crescente aumento dos estudos sobre o DM em diferentes aspectos.

Novos estudos estão surgindo e vêm mostrando que a presença de comorbidades psiquiátricas em pacientes com diabetes pode ser responsável pelo

controle metabólico insatisfatório, o que provoca um aumento na morbidade e na mortalidade por consequência desta doença<sup>4</sup>. Pensando no cenário em questão, percebe-se a necessidade de um maior conhecimento sobre quais são os mecanismos e quais são os danos cognitivos decorrentes desta condição médica crônica.

## **REFERÊNCIAS**

1. Barros MdFA, Mendes JC, Nascimento JA, Carvalho AGC. Impacto de intervenção fisioterapêutica na prevenção do pé diabético. *Fisioter mov.* 2012;25(4):747-57.
2. Cenci DR, Silva MD, Gomes ÉB, Pinheiro HA. Análise do equilíbrio em pacientes diabéticos por meio do sistema F-Scan e da Escala de Equilíbrio de Berg. *Fisioter mov.* 2013;26(1):55-61.
3. Robles GI, Singh-Franco D. A review of exenatide as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes. *Drug des devel ther.* 2009;3(21):219-40.
4. Azevedo AP, Papelbaum M, D'Elia F. Diabetes e transtornos alimentares: uma associação de alto risco. *Rev bras psiquiatr [online].* 2002;24(3):77-80.
5. Sartorelli DS, Franco LJ, Cardoso MA. Intervenção nutricional e prevenção primária do diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática. *Cad saúde pública [online].* 2006;22(1):7-18.
6. Diabetes SBd. Consenso brasileiro de tratamento e acompanhamento do diabete mellitus. Rio de Janeiro: Diagrafic; 2007.
7. Diabetes Programme [Internet]. World Health Organization 2010 [cited 10 may 2013]. Available from:<http://www.who.int/diabetes/em/>.
8. Brasil. Cadernos de Atenção Básica: Diabetes Mellitus. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
9. Mazza F. Diabetes Mellitus na Clínica Diária: do controle dos fatores de risco à prevenção das complicações crônicas. São Paulo: Atlanta; 2011.
10. Brasil. Ministério da Saúde, Tavares AMV, Schaan BDA, Terra BG, Duncan BB, Bavaresco CS, et al. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: Diabetes Mellitus. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, Cadernos de Atenção Básica; 2013.

11. Damasceno MMC, Zanetti ML, Carvalho EC, Teixeira CRS, Araújo MFM, Alencar AMPG. A comunicação terapêutica entre profissionais e pacientes na atenção em diabetes mellitus. *Rev latino-am enfermagem*. 2012;20(4):8.
12. Damiani D. Critérios diagnósticos no diabetes mellitus. *Rev assoc med bras*. 2000;46(4):305-6.
13. Ferreira SRG. É tempo de atualizar o nome do diabetes mellitus tipo 2? *Arq bras endocrinol metab*. 2005;49(2):330-31.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes care*. 2006;29(1):S4.
15. Maraschin JF, Murussi N, Witter V, Silveiro SP. Classificação do diabete melito. *Arq bras cardiol [online]*. 2010;95(2):40-6.
16. Assunção MCF, Santos IdS, Costa JSD. Avaliação do processo da atenção médica: adequação do tratamento de pacientes com diabetes mellitus, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad saúde pública [online]*. 2002;18(1):205-11.
17. Araújo LMB, Britto MM, Cruz P, Thomaz R. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. *Arq bras endocrinol metab*. 2000;44(6):509-18.
18. Novato TS, Grossi SAA. Fatores associados à qualidade de vida de jovens com diabetes mellitus do tipo 1. *Rev esc enferm USP*. 2011;45(3):770-6.
19. Tavares DMS, Côrtes RM, Dias FA. Qualidade de vida e comorbidades entre os idosos diabéticos. *Rev enferm UERJ*. 2010;18(1):97-103.
20. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(8):e42551.
21. Chaudhry R, Mishra P, Mishra J, Parminder S, Mishra BP. Psychiatric morbidity among diabetic patients: A hospital-based study. *Ind psychiatry j*. 2010;19(1):47-9.
22. Wang MY, Tsai PS, Chou KR, Chen CM. A systematic review of the efficacy of non-pharmacological treatments for depression on glycaemic control in type 2 diabetics. *J clin nurs*. 2008;17(19):2524-30.
23. Katon WJ, Rutter C, Simon G, Lin EH, Ludman E, Ciechanowski P, et al. The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2005;28(11):2668-72.
24. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet neurol*. 2006;5(1):64-74.

25. Song CZ, Wang QW, Song CC. Diminution of hemoglobin-derived hemorphin: an underlying risk factor for cognitive deficit in diabetes. *J neurol sci.* 2012;317(1-2):157-8; author reply 9.
26. Pearce KL, Noakes M, Wilson C, Clifton PM. Continuous glucose monitoring and cognitive performance in type 2 diabetes. *Diabetes technol ther.* 2012;14(12):1126-33.
27. Messier C. Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. *Neurobiol aging.* 2005;26(Suppl 1):26-30.
28. Perros P, Deary IJ, Sellar RJ, Best JJ, Frier BM. Brain abnormalities demonstrated by magnetic resonance imaging in adult IDDM patients with and without a history of recurrent severe hypoglycemia. *Diabetes care.* 1997;20(6):1013-8.
29. Brands AM, Kessels RP, de Haan EH, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cerebral dysfunction in type 1 diabetes: effects of insulin, vascular risk factors and blood-glucose levels. *Eur j pharmacol.* 2004;490(1-3):159-68.
30. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet neurol.* 2004;3(3):169-78.
31. Biessels GJ, Van der Heide LP, Kamal A, Bleys RL, Gispen WH. Ageing and diabetes: implications for brain function. *Eur j pharmacol.* 2002;441(1-2):1-14.
32. Almeida-Pititto B, Almada Filho CM, Cendoroglo MS. Déficit cognitivo: mais uma complicação do diabetes melito? *Arq bras endocrinol metab.* 2008;52(7):1076-83.
33. Ceretta LB, Reus GZ, Abelaira HM, Ribeiro KF, Zappellini G, Felisbino FF, et al. Increased oxidative stress and imbalance in antioxidant enzymes in the brains of alloxan-induced diabetic rats. *Exp diabetes res.* 2012;2012:302682.
34. Ebmeier KP. Normal cognitive decline or dementia? *The Practitioner.* 2010;254(1725):23-7, 2-3.
35. Kouta Y, Sakurai T, Yokono K. [Cognitive dysfunction and dementia associated with elderly diabetes]. *Nihon rinsho.* 2006;64(1):119-23.
36. Lopes JP, Oliveira SM, Soares Fortunato J. [Oxidative stress and its effects on insulin resistance and pancreatic beta-cells dysfunction: relationship with type 2 diabetes mellitus complications]. *Acta med port.* 2008;21(3):293-302.
37. Ryan CM. Diabetes, aging, and cognitive decline. *Neurobiol aging.* 2005;26(1):21-5.
38. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D'Agostino RB. Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study. *Neurobiol aging.* 2005;26(Suppl 1):11-6.

39. Kawamura T, Umemura T, Hotta N. Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline? *J diabetes investig*. 2012;3(5):413-23.
40. Talarowska M, Florkowski A, Galecki P, Orzechowska A, Janiak M, Zboralski K. [Cognitive impairments among diabetic patients]. *Pol merkur lekarski*. 2008;25(148):349-55.
41. Belfort R, Oliveira JEP. Mortalidade por diabetes mellitus e outras causas no município do Rio de Janeiro: diferenças por sexo e idade. *Arq bras endocrinol metab*. 2001;45(5):460-6.