

**Associação entre o controle glicêmico em pacientes diabéticos e a redução no risco de demência: uma revisão de literatura****Association between glycemic control in diabetic patients and reducing the risk of dementia: a literature review**

DOI:10.34119/bjhrv3n3-178

Recebimento dos originais: 02/05/2020

Aceitação para publicação: 12/06/2020

**Lara Medeiros Amaral**

Graduanda em Medicina pela Universidade Católica de Brasília

Instituição: Universidade Católica de Brasília

Endereço: Condomínio Jardim Botânico VI, conjunto I casa 02 - Jardim Botânico, Brasília - DF, Brasil

E-mail: amaral.m.lara@gmail.com

**Gabriela Rezende do Amaral**

Médica pela Faculdade UniEvangélica de Anápolis

Instituição: Faculdade UniEvangélica de Anápolis

Endereço: Rua 24, nº 110, Botanic Consciente Life, Apto 3303, Setor Marista, Goiânia - GO, Brasil.

E-mail: gabrielarezende@live.com

**Lizandra Karoline Silva do Monte**

Graduanda em Medicina pela Universidade Católica de Brasília

Instituição: Universidade Católica de Brasília

Endereço: QNL 01 Bloco D, apartamento 106 - Taguatinga, Brasília - DF, Brasil

E-mail: lizandraksm@hotmail.com

**Gabriela Lucia de Oliveira e Silva**

Graduanda em Medicina pela Universidade Católica de Brasília

Instituição: Universidade Católica de Brasília

Endereço: QE 38, Bloco D, Residencial Euzébio Pires de Araújo, apartamento 801, Guará II

E-mail: gabilucia.glo@gmail.com

**Karine Viveiros Cardoso da Trindade**

Graduanda em Medicina pela Universidade Católica de Brasília

Instituição: Universidade Católica de Brasília

Endereço: Rua 12, chácara 313 A casa 12 - Colônia Agrícola Vicente Pires

E-mail: kavcardoso@gmail.com

**Jessica Thais de Sousa Gadêlha**

Graduanda em Medicina pela Universidade Católica de Brasília

Instituição: Universidade Católica de Brasília

Endereço: Quadra 105 norte lote 2, cond. Flores do Ipê bloco B Apto 106

E-mail: jtsgadelha@gmail.com

**Luiza Miranda de Araujo**

Graduanda em Medicina pela Universidade Católica de Brasília

Instituição: Universidade Católica de Brasília

Endereço: 2 Avenida Bloco 360, casa 8, Núcleo Bandeirante

E-mail: luizama16@gmail.com

**RESUMO**

A diabetes mellitus é uma doença metabólica crônica, caracterizada por níveis séricos de glicose acima do normal, decorrente de defeitos na excreção ou ação da insulina. De acordo com o mecanismo fisiopatológico, a diabetes pode ser classificada em tipo 1, quando há destruição autoimune das células  $\beta$  pancreáticas com consequente deficiência na produção de insulina, ou em tipo 2, quando resultante de anormalidades que levam à resistência da ação insulínica. Alguns dos sintomas de hiperglicemia incluem poliúria, polidipsia e perda de peso, porém, não é raro o diagnóstico dessa afecção em pacientes assintomáticos, visto que, inicialmente, é uma doença invisível e silenciosa. A ausência de controle adequado da glicemia nos pacientes diabéticos pode levar a outras comorbidades, culminando com o aparecimento de graves complicações, que reduzem a expectativa e a qualidade de vida do portador desta doença, como o desenvolvimento de um quadro demencial. A partir dessa importante correlação, o presente estudo analisa a ação de certos fármacos no prognóstico evolutivo do acometimento neurológico, salientando a importância do controle glicêmico, por meio da farmacoterapia e, não menos importante, de hábitos de vida saudáveis, uma vez que a hiperglicemia e a hiperinsulinemia, resultante da resistência insulínica, estão diretamente relacionadas com a degeneração cognitiva.

**Palavras chave:** Diabetes mellitus; hiperglicemia; disfunção cognitiva; insulina.

**ABSTRACT**

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease, characterized by serum glucose levels above normal, due to defects in the excretion or action of insulin. According to the pathophysiological mechanism, diabetes can be classified as type 1, when there is autoimmune destruction of pancreatic  $\beta$  cells with consequent deficiency in insulin production, or type 2, when resulting from abnormalities that lead to resistance to insulin action. Some of the symptoms of hyperglycemia include polyuria, polydipsia and weight loss, however, it is not uncommon for this condition to be diagnosed in asymptomatic patients, since it is initially an invisible and silent disease. The lack of adequate glycemic control in diabetic patients can lead to other comorbidities, culminating in the appearance of serious complications, which reduce the life expectancy and quality of the patient with this disease, such as the development of a dementia. Based on this important correlation, the present study analyzes the action of certain drugs on the evolutionary prognosis of neurological impairment, emphasizing the importance of glycemic control, through pharmacotherapy and, not least, healthy lifestyle habits, since hyperglycemia and hyperinsulinemia, resulting from insulin resistance, are directly related to cognitive degeneration.

**Keywords:** Diabetes mellitus; hyperglycemia; cognitive dysfunction; insulin.

## 1 INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) consiste em doença metabólica caracterizada por hiperglicemia crônica decorrente de defeitos na excreção ou ação da insulina. A DM tipo 1 (DM1) é derivada da destruição autoimune das células  $\beta$  pancreáticas, que são responsáveis pela produção de insulina. Já na DM tipo 2 (DM2) há um quadro de hiperglicemia por resistência à insulina e/ou deficiência desta (NAZARETH, 2017). O comprometimento da secreção de insulina e os defeitos na ação da insulina coexistem frequentemente no mesmo paciente, e muitas vezes não está claro qual anormalidade, se isolada, é a principal causa da hiperglicemia.

A demência consiste na perturbação de várias funções cognitivas com prejuízo funcional. Existem diversos níveis de perda funcional, que se diferenciam em quadros demenciais, distúrbios cognitivos menores (MCI) e em doenças degenerativas como a Doença de Alzheimer (DA). A DM2 aparenta ter relação com o desenvolvimento de um quadro demencial, como a DA e a doença vascular cerebral (SBD, 2017).

A DA é uma desordem neurodegenerativa que leva a um processo progressivo de deterioração da função cognitiva a partir da formação de placas de proteína  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ) no meio extracelular e de emaranhados neurofibrilares intracelulares (composto de proteína Tau hiperfosforilada que bloqueia impulsos nervosos) nas regiões hipocampais e perihipocampais, causando perda neuronal. Existem evidências de que o gene codificante da apolipoproteína E4 (ApoE4), importante na constituição de placas  $A\beta$ , contribui para o surgimento de DA (SANTOS et al., 2017).

A proteína precursora amiloide (APP) é importante para a reparação e desenvolvimento de lesões neuronais. O primeiro modo de clivagem da APP é um processo amiloidogênico (quebra pelas enzimas  $\beta$  e  $\gamma$  secretase) gerando a  $A\beta$ , que se deposita no parênquima cerebral e afeta a cadeia respiratória mitocondrial, levando ao um estresse oxidativo e a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), comprometendo funções sinápticas e induzindo morte neuronal. A outra via de degradação da APP é por meio da  $\alpha$  secretase, gerando APP- $\alpha$ , com funções neurotróficas e protetoras. Normalmente, a  $A\beta$  é degradada pela enzima degradadora de insulina (EDI), e seu produto é fagocitado pela micróglia. As placas de  $A\beta$  possuem uma potente ação neuroinflamatória, que compromete a função mitocondrial e acelera a neurodegeneração (SANTOS et al., 2017).

Existem algumas hipóteses que associam a DM com a DA. A hiperglicemia crônica gera um quadro de liberação de produtos finais de glicação avançada e de citocinas pró-

inflamatórias, que promovem uma liberação de ROS nas células endoteliais, juntamente com o depósito de A $\beta$ , acarretando em uma disfunção endotelial com lesão vascular. No cérebro, essa lesão está associada com hipoperfusão, hipóxia, micro-infartos e neurodegeneração. A glicogênio-sintase-quinase-3 (GSK3), uma enzima do SNC, regula o metabolismo da glicose e é inativada pela insulina. Quando há uma resistência insulínica, a GSK3 é ativada, promovendo a fosforilação da Tau e a formação de A $\beta$ , aumentando danos mitocondriais e estresse oxidativo. A EDI também possui papel importante nesse processo de degeneração, visto que nos casos de hiperglicemia a degradação da A $\beta$  está diminuída, pois existe uma competição entre esta e a insulina pela enzima (SANTOS et al., 2017).

Conclui-se que a hiperglicemia e a hiperinsulinemia, resultante da resistência insulínica, estão diretamente relacionadas com a degeneração cognitiva. Dessa forma, os fármacos que aumentam a sensibilidade à insulina e os que controlam os níveis glicêmicos poderiam evitar a degeneração cognitiva, e a insulina em si, se usada em excesso, poderia levar a um quadro de DA.

O presente estudo analisa a ação de certos fármacos no processo descrito. A metformina, fármaco da classe das biguanidas, promove a diminuição da produção hepática de glicose e a diminuição da resistência à insulina, sem induzir hiperinsulinemia e hipoglicemia. A glibenclamida é uma sulfoniluréia de 2<sup>a</sup> geração que promove a secreção pancreática de insulina por meio do bloqueio de canais de K<sup>+</sup> dependentes de ATP nas células  $\beta$  (SAADATNIA et al., 2014). Os inibidores da enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), ou gliptinas, reduzem a degradação do glucagon-like peptide-1 (GLP-1), aumentando sua duração e favorecendo suas principais ações, tais como liberação de insulina, redução da velocidade do esvaziamento gástrico e inibição da secreção de glucagon (SBD, 2017).

## **2 METODOLOGIA**

O estudo é uma revisão literária baseada em artigos da plataforma CAPES. Foram utilizadas as palavras-chave “cognitive dysfunction”, “cognitive impairment”, “diabetes”, “metformin”, “insulin”, “dipeptidyl peptidase”. Aplicou-se os filtros “artigos” “últimos 5 anos”, “português”, “inglês”. Foram excluídos os que utilizaram pesquisa em animais. A busca conduziu a 25 artigos, dos quais, com base na análise de títulos e resumos, foram selecionados os mais atuais e os que tinham relação com o tema, resultando em 12 artigos. Além dessas fontes, foram utilizadas as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2017-2018, por serem documentos de grande importância nacional.

### 3 DISCUSSÃO E RESULTADOS

A utilização da insulina é considerada para a prevenção da demência, uma vez que diminui os efeitos deletérios causados pela hiperglicemia. Em pacientes DM2 com MCI, o uso de insulina intranasal torna-se promissor, já que alcança concentrações cerebrais maiores e mais rápidas que a insulina intravenosa, além de possuir poucos efeitos adversos e menor risco de hipoglicemia. Konstantinos et al., 2018, realizou uma metanálise de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos para avaliação dos benefícios do tratamento com a insulina nasal em pacientes com DA e MCI. Foram avaliados 293 pacientes, ApoE4+ ou ApoE4-, que utilizaram insulina intranasal ou placebo. Houve uma melhora da memória com o uso de insulina intranasal apenas em pacientes ApoE4-.

Amy Claxton et al., 2014, obteve um resultado contrário. No estudo, 60 adultos com DA foram submetidos a tratamentos de insulina intranasal ou placebo durante 21 dias. Os pacientes ApoE4+ que utilizaram altas doses de insulina intranasal apresentaram melhora na memória verbal e visuoespacial e na resistência à insulina periférica, sugerindo que o uso de insulina intranasal é promissor no tratamento da demência em indivíduos ApoE4+.

Existem evidências que apoiam o papel dos sensibilizadores insulínicos na prevenção e tratamento do declínio cognitivo em pacientes diabéticos. Ng et al., 2014, descreveu um estudo longitudinal de 4 anos com 365 pacientes diabéticos entre 55-93 anos. O grupo foi dividido segundo o não-uso de metformina e o uso desta, com uma subdivisão de uso de até 6 anos e mais de 6 anos. Ao final do ensaio, concluiu-se que a metformina auxiliou na melhora de funções cognitivas comparado aos outros pacientes, além de que os resultados são diretamente proporcionais ao tempo de uso do fármaco. O estudo, porém, traz o viés de que o uso de metformina e duração do tratamento foram determinados por relatos dos participantes ao invés de serem constatados em registros médicos.

Luchsinger et al., 2016, obteve a mesma conclusão. Foi feito um ensaio clínico duplo-cego sobre a metformina com 80 diabéticos não tratados de 55 a 90 anos, com sobrepeso ou obesos, que foram randomizados para que 40 indivíduos utilizassem metformina e 40 usassem placebo por 12 meses. A metformina não foi solubilizada por 7,5% dos participantes, que apresentaram sintomas de síndrome de degeneração. O uso de metformina foi associado a benefícios na memória quando comparados aos indivíduos com uso de placebo ou que não toleraram a metformina. Melhores resultados foram vistos nos participantes com a maior dose de metformina, mais jovens e/ou com maiores níveis de insulina. A utilização de metformina de ação prolongada, em vez da de ação curta, usada no

estudo, aumentaria a tolerância, podendo utilizar-se a dose máxima em mais indivíduos, melhorando resultados (LUCHSINGER et al., 2016).

Segundo Moore et al., 2013, o uso de metformina prejudica o desempenho cognitivo se houver déficit de B12. Em um estudo transversal de 1354 indivíduos de 51 a 99 anos, diabéticos ou não, com ou sem uso de metformina, os pacientes diabéticos com uso de metformina apresentaram pior desempenho cognitivo. Esta associação foi eliminada depois de ajustar os níveis séricos de vitamina B12, uma vez que a metformina prejudica a absorção de B12 no íleo distal. Baixos níveis desta vitamina no soro estão associados à doenças neurodegenerativas (MOORE et al., 2013). O estudo apresenta o viés de possuir informações insuficientes sobre a dose e duração do uso de metformina, da duração do diabetes e do uso de outros fármacos antidiabéticos.

Saadatnia et al., 2014, concluiu a partir de um ensaio clínico randomizado com 314 indivíduos de 31 a 40 anos, que a metformina e a glibenclamida não apresentam diferenças quanto a vulnerabilidade de diabéticos para problemas cognitivos. Essa informação foi contestada por Koenig et al., 2017, que afirmou que, quando comparada às sulfonilureias, a metformina apresenta maior redução quanto ao risco de prejuízos cognitivos.

De acordo com as terapias relacionadas à GLP-1, os inibidores da DPP-4 têm baixo risco de hipoglicemia e geralmente são bem tolerados, se tornando uma opção para idosos. Rizzo et al., 2014, avaliou o efeito da terapia com inibidores de DPP-4 em alterações na função cognitiva por meio de um estudo longitudinal retrospectivo com 240 pacientes idosos com DM2 e MCI tratados por 2 anos com fármacos antidiabéticos. O grupo tratado com vildagliptina/sitagliptina/saxagliptina + metformina obtiveram melhores resultados quanto a cognição em relação ao grupo tratado com sulfonilureia + metformina. Não foram encontradas diferenças significativas nos parâmetros cognitivos entre os pacientes que usaram inibidores de DPP-4 diferentes. Concluiu-se, portanto, que inibidores de DPP-4 melhoram o controle glicêmico e protegem contra prejuízos cognitivos. Entretanto, a disposição de um banco de dados limitado e a possibilidade de subnotificação de eventos hipoglicêmicos são vieses que devem ser considerados.

Em estudo observacional e prospectivo durante 6 meses, Ahmet Turan Isik et al., 2016, analisou o efeito dos inibidores de DPP-4, com foco na sitagliptina, nas funções cognitivas de 253 pacientes idosos com DM2 e sem MCI. Um grupo foi medicado com antidiabéticos associados à sitagliptina e outro com outros antidiabéticos não associados a sitagliptina. O número de pacientes que diminuíram a necessidade de insulina foi maior no

grupo sitagliptina, além de que houveram benefícios cognitivos nesses indivíduos. Sendo assim, concluiu-se que a terapia com sitagliptina auxilia no controle glicêmico e na melhoria da função cognitiva em pacientes idosos com DM2.

#### **4 CONCLUSÃO**

A partir da análise dos estudos descritos ao longo deste trabalho, conclui-se que o controle glicêmico em pacientes diabéticos pode diminuir o risco de demência. Apesar de considerações particulares de cada artigo, a utilização de metformina foi aprovada, podendo ser vista como uma opção de tratamento. O papel das sulfonilureias em disfunções cognitivas foi, em certos estudos, comparado ao da metformina, porém mais estudos são necessários para confirmação desta afirmativa. O uso de inibidores da DPP-4 é considerado como benéfico para o funcionamento cognitivo, auxiliando na prevenção e tratamento da demência. O papel da insulina intravenosa na demência não foi estudado por falta de artigos consistentes sobre o assunto. A insulina intranasal, por sua vez, obteve resultados divergentes quanto a presença de ApoE4. Sendo assim, sugere-se que novos estudos sejam feitos antes que este fármaco seja introduzido no tratamento em questão.

Por fim, espera-se um resultado promissor com a utilização de metformina ou inibidores da DPP-4 para a diminuição do risco de demência por meio do controle glicêmico. Entretanto, é importante considerar que a utilização de artigos que usaram placebo, um ato antiético, foi um viés presente neste trabalho.

#### **REFERÊNCIAS**

- AVGERINOS, Konstantinos et al. **Intranasal insulin in Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment: a systematic review.** Journal of Neurology, Berlin. 2018.
- CLAXTON, Amy et al. **Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's disease dementia.** Journal of Alzheimer's Disease, Seattle, v.44, p. 897-906. Set. 2015.
- ISIK, Ahmet et al. **The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease.** Diabetes Research and Clinical Practice, [s.l.]. 2016.

KOENIG, Aron M. et al. **Effects of the Insulin Sensitizer Metformin in Alzheimer Disease: Pilot Data From a Randomized Placebo-controlled Crossover Study.** Alzheimer Disease and Associated Disorders, Philadelphia, v.31, n.2, p. 107-113. Abr. 2017.

LUCHSINGER, José A. et al. **Metformin in amnesic mild cognitive impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial.** Journal of Alzheimer's Disease, Seattle, v.51, p.501-514. 2016

MOORE, Eileen et al. **Increased Risk of Cognitive Impairment in Patients With Diabetes Is Associated With Metformin.** Diabetes Care, Virginia, v. 36, p.2981-2987. Out. 2013.

NAZARETH, Aparecida. **Type 2 diabetes mellitus in the pathophysiology of Alzheimer's disease.** Dement Neuropsychol, São Paulo, v11, n.2, p. 105-113, jun. 2017.

NG, Tze Pin et al. **Long-Term Metformin Usage and Cognitive Function among Older Adults with Diabetes.** Journal of Alzheimer's Disease, Seattle, v.41, p.61-68. 2014.

RIZZO, Maria et al. **Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors have protective effect on cognitive impairment in aged diabetic patients with mild cognitive impairment.** Journal of Gerontology: Medical Sciences, Oxford, v. 9 p. 1122–1131. 2014.

SAADATNIA, Mohammad et al. **Cognitive Impairment in Type 2 Diabetic Patients Treated with Metformin in Comparison with those Taking Glibenclamide.** Journal of Neurology and Stroke, Illinois, v.1, n.3, p.1-5. Jul. 2014

SANTOS, Anna et al. **Doença de Alzheimer e diabetes mellitus tipo 2: qual a relação?.** Rev Bras Neurol., Rio de Janeiro, v.53, n.4, p.17-26, out. 2017.

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

YAN-LING, Zhang et al. **Association of fast serum insulin and fasting serum glucose levels with cognitive impairment in Chinese nonagenarians/ centenarians.** Journal of the American Aging Association, Michigan, v.34, p.427-434, jun. 2014.