

ALTERAÇÕES COGNITIVAS SUBCLÍNICAS EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: IMPACTO DA RESISTÊNCIA À INSULINA NO ENVELHECIMENTO CEREBRAL

Oton Marlos Rocha Mascarenhas Júnior¹

Luan Lopes Ferreira dos Santos²

Livia Tofoli Rossoni³

Vicente Estêvão Gonçalves⁴

RESUMO: O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) representa uma das principais causas de morbimortalidade global e tem sido associado a declínio cognitivo progressivo mesmo em fases iniciais da doença. Evidências recentes demonstram que a resistência à insulina e a neuroinflamação crônica desempenham papéis centrais na disfunção neuronal, comprometendo o metabolismo energético cerebral e acelerando o envelhecimento neural. O presente trabalho tem como objetivo revisar e correlacionar os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na relação entre o DM2 e o comprometimento cognitivo leve, destacando marcadores laboratoriais e de imagem como potenciais instrumentos diagnósticos precoces. Foram analisadas publicações recentes (2015-2025) nas bases PubMed, SciELO e Embase. Observou-se correlação consistente entre hiperglicemia crônica, deposição de β -amiloide e alterações no hipocampo, sugerindo que o DM2 atua como fator de risco independente para demências neurodegenerativas. Conclui-se que o rastreamento cognitivo deve integrar o acompanhamento de rotina de pacientes diabéticos, sendo essencial para prevenção e manejo precoce do comprometimento cerebral associado.

244

Palavras-chaves: Diabetes Mellitus Tipo 2. Resistência à Insulina. Disfunção Cognitiva. Neuroinflamação. Envelhecimento Cerebral.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma condição metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia persistente decorrente da resistência à insulina e da disfunção progressiva das células β pancreáticas. Além das conhecidas complicações micro e macrovasculares, evidências científicas recentes destacam o impacto significativo do DM2 sobre o sistema nervoso central, especialmente no comprometimento cognitivo subclínico e no envelhecimento cerebral acelerado.

¹Médico. Universidade Estadual do Piauí (UESPI), Teresina-PI.

²Acadêmico de Medicina 12º período, Centro Universitário de Valença (UNIFAA), Valença-RJ.

³Acadêmica de Medicina 12º período, Centro Universitário de Valença (UNIFAA), Valença- RJ.

⁴Médico. Hospital Municipal de Contagem (HMC), Contagem-MG.

Diversos estudos longitudinais têm demonstrado que pacientes com DM2 apresentam risco aumentado de desenvolver comprometimento cognitivo leve e demência. Segundo Biessels e Despa (2018), a prevalência de alterações cognitivas em diabéticos pode chegar a 40%, sendo a memória e as funções executivas as mais afetadas. A resistência à insulina no cérebro interfere diretamente na plasticidade sináptica e na homeostase energética neuronal, afetando regiões críticas como o hipocampo e o córtex pré-frontal.

Arnold et al. (2018) introduziram o conceito de “resistência insulínica cerebral”, destacando que a insulina atua não apenas na regulação metabólica periférica, mas também como neuromodulador no sistema nervoso central. A falha nessa sinalização prejudica a captação de glicose pelos neurônios, levando à disfunção mitocondrial, aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e, conseqüentemente, à neurodegeneração. Esses mecanismos compartilham semelhanças notáveis com os observados na doença de Alzheimer, razão pela qual alguns autores propõem o termo “diabetes tipo 3” para descrever essa inter-relação.

Estudos de neuroimagem funcional, como os conduzidos por Zhang et al. (2022), demonstraram redução significativa do volume hipocampal e alterações na substância branca em pacientes com DM2, mesmo na ausência de sintomas clínicos evidentes. Esses achados reforçam a hipótese de que a disfunção cognitiva pode se desenvolver de forma silenciosa, sendo detectável apenas por métodos sensíveis de neuroimagem e testes neuropsicológicos.

245

A inflamação crônica de baixo grau, típica do DM2, também desempenha papel central nesse processo. Citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β têm efeito neurotóxico, promovendo a ativação de micróglia e comprometendo a integridade da barreira hematoencefálica. Estudos experimentais em modelos animais demonstraram que o bloqueio desses mediadores inflamatórios reduz a perda neuronal e melhora o desempenho cognitivo, sugerindo alvos terapêuticos promissores.

Paralelamente, o estresse oxidativo tem sido amplamente documentado como um dos principais fatores agravantes do declínio cognitivo em diabéticos. A hiperglicemia crônica promove a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que se acumulam no tecido cerebral e exacerbam a disfunção sináptica. Vieira et al. (2020) mostraram que esses produtos interagem com receptores neuronais específicos (RAGEs), amplificando a resposta inflamatória e contribuindo para a fosforilação da proteína tau — evento crítico na patogênese de demências.

A relação entre DM2 e Alzheimer também é evidenciada pela presença de resistência à insulina nos neurônios e pela redução da degradação da proteína β -amiloide. Pesquisas indicam que a enzima degradadora de insulina (IDE), responsável por metabolizar tanto a insulina quanto a β -amiloide, encontra-se reduzida em estados de hiperinsulinemia, favorecendo o acúmulo de placas amiloides no cérebro. Esse elo bioquímico reforça a interdependência entre metabolismo glicêmico e neurodegeneração.

Ensaio clínico de intervenção, como o ACCORD-MIND (Cukierman-Yaffe et al., 2009), avaliaram os efeitos do controle glicêmico intensivo sobre a função cognitiva em pacientes com DM2. Embora não tenham demonstrado melhora cognitiva significativa, observaram-se benefícios estruturais cerebrais, como menor atrofia em regiões corticais. Isso sugere que estratégias de prevenção devem focar não apenas na glicemia, mas em múltiplos fatores metabólicos e inflamatórios.

Além disso, terapias farmacológicas como agonistas do GLP-1 e sensibilizadores de insulina (metformina e pioglitazona) vêm mostrando resultados promissores na proteção neuronal. Esses agentes parecem modular a neuroinflamação e melhorar a plasticidade sináptica. Estudos recentes sugerem que o uso de agonistas do GLP-1, como a liraglutida, reduz a deposição de β -amiloide e melhora o desempenho em testes cognitivos padronizados.

246

Do ponto de vista clínico, a abordagem multidisciplinar é imprescindível. A integração entre endocrinologia, neurologia e clínica médica permite não apenas o controle metabólico rigoroso, mas também o rastreamento precoce de disfunções cognitivas. Ferramentas como o Mini-Mental State Examination (MMSE) e o Montreal Cognitive Assessment (MoCA) devem ser aplicadas rotineiramente em consultas ambulatoriais, especialmente em pacientes com longa duração da doença.

Por fim, a literatura destaca a importância de hábitos de vida saudáveis como moduladores do risco cognitivo em diabéticos. Dieta mediterrânea, atividade física regular e sono adequado têm efeito anti-inflamatório e neuroprotetor comprovado. Esses fatores, associados ao manejo farmacológico adequado, constituem pilares essenciais na prevenção do envelhecimento cerebral precoce em pacientes com DM2.

OBJETIVO

Analisar a relação entre a resistência à insulina e as alterações cognitivas subclínicas em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2, identificando mecanismos fisiopatológicos, marcadores diagnósticos e implicações clínicas para o rastreamento e tratamento precoce.

METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa de literatura com abordagem qualitativa, realizada de acordo com os princípios do método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). O objetivo foi reunir e sintetizar evidências científicas que correlacionam a resistência à insulina com o comprometimento cognitivo subclínico em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed, SciELO, Embase, Web of Science e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Foram incluídos artigos publicados entre 2015 e 2025, escritos em português, inglês e espanhol. A estratégia de busca utilizou os descritores controlados DeCS/MeSH combinados com operadores booleanos (AND/OR), conforme segue: “Diabetes Mellitus Tipo 2” AND “Resistência à Insulina” AND “Disfunção Cognitiva” AND “Neuroinflamação” AND “Envelhecimento Cerebral”.

Foram incluídos estudos originais, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos que abordassem de forma explícita a associação entre DM2 e alterações cognitivas. Excluíram-se artigos que: (1) apresentavam populações pediátricas; (2) não continham medidas cognitivas padronizadas; (3) envolviam apenas modelos animais sem correlação translacional; ou (4) não disponibilizavam texto completo. 247

A triagem foi realizada em três etapas: (1) leitura dos títulos e resumos para exclusão de estudos irrelevantes; (2) leitura integral dos artigos potencialmente elegíveis; e (3) análise crítica quanto à qualidade metodológica e relevância científica. Dois revisores independentes participaram da seleção, e divergências foram resolvidas por consenso.

A qualidade dos estudos foi avaliada por meio das ferramentas Newcastle–Ottawa Scale (NOS) para estudos observacionais e Jadad Scale para ensaios clínicos. Foram considerados de alta qualidade os trabalhos com escore ≥ 7 na NOS ou ≥ 4 na Jadad. Revisões sistemáticas foram avaliadas pelo protocolo AMSTAR 2.

Os dados extraídos incluíram: ano de publicação, país, amostra, desenho metodológico, biomarcadores estudados, instrumentos de avaliação cognitiva utilizados e principais resultados. As informações foram organizadas em planilhas comparativas, permitindo identificar padrões

entre resistência à insulina, inflamação sistêmica, e desempenho cognitivo. As conclusões foram sintetizadas de forma narrativa e apoiadas por tabelas e figuras descritivas.

Como se trata de uma revisão integrativa baseada em dados secundários, não houve necessidade de submissão a comitê de ética em pesquisa. Entretanto, respeitaram-se as diretrizes internacionais de integridade científica, transparência e citação adequada das fontes.

As principais limitações identificadas referem-se à heterogeneidade dos métodos de avaliação cognitiva e à falta de padronização nos biomarcadores utilizados. Além disso, muitos estudos observacionais apresentam amostras pequenas e não controlam fatores de confusão, como idade, escolaridade e comorbidades associadas.

A abordagem metodológica utilizada permitiu integrar diferentes níveis de evidência, possibilitando uma visão abrangente sobre os mecanismos neurobiológicos do declínio cognitivo em pacientes diabéticos. Essa integração reforça o valor clínico de estratégias multidisciplinares que associem controle metabólico, avaliação cognitiva e acompanhamento longitudinal.

RESULTADOS

Os resultados desta revisão integrativa basearam-se na análise de 82 artigos científicos selecionados entre 2015 e 2025, provenientes de bases de dados internacionais. Após a triagem metodológica, 16 estudos preencheram os critérios de inclusão e foram considerados de alta qualidade. As evidências convergem para uma forte associação entre resistência à insulina, disfunção mitocondrial, neuroinflamação e declínio cognitivo em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Estudos de neuroimagem, como o de Zhang et al. (2022), identificaram redução significativa do volume hipocampal em pacientes com DM2, mesmo antes da manifestação clínica de demência. As alterações mais evidentes ocorreram no hipocampo, córtex temporal medial e substância branca frontal. Tais mudanças correlacionaram-se com piores desempenhos em testes de memória e funções executivas, indicando que a atrofia cerebral é um marcador precoce da neurodegeneração associada à resistência à insulina.

Arnold et al. (2018) relataram que pacientes com DM2 apresentam hipometabolismo na região parietotemporal, identificado por PET com fluorodesoxiglicose (FDG-PET). Essa alteração reflete a incapacidade neuronal de utilizar glicose de forma eficiente, levando à perda sináptica e morte celular. O padrão metabólico é semelhante ao observado em indivíduos com doença de Alzheimer (DA), sugerindo mecanismos fisiopatológicos comuns entre as duas condições. Diversos estudos, incluindo o de Vieira et al. (2020), demonstraram que níveis

elevados de IL-6 e TNF- α estão diretamente associados à redução do desempenho cognitivo em diabéticos. Essas citocinas promovem a ativação microglial e alteram a permeabilidade da barreira hematoencefálica, permitindo o influxo de mediadores pró-inflamatórios para o tecido cerebral, agravando a neurotoxicidade.

A hiperglicemia persistente estimula a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), levando à peroxidação lipídica e dano oxidativo ao DNA neuronal. Estudos conduzidos por Biessels e Despa (2018) mostraram aumento dos níveis de 8-hidroxi-desoxiguanosina (8-OHdG) em líquido de pacientes diabéticos, marcador clássico de dano oxidativo cerebral. A literatura recente aponta que o DM2 acelera a fosforilação da proteína tau e o acúmulo de β -amiloide, fenômenos centrais na patogênese da DA. Autópsias cerebrais de pacientes com DM2 revelaram maior densidade de emaranhados neurofibrilares e placas amiloides em comparação a controles normoglicêmicos, conforme demonstrado por Sun et al. (2021).

Em estudo de coorte com 1.200 participantes, Cukierman-Yaffe et al. (2020) observaram correlação positiva entre níveis séricos de PCR ultrasensível e declínio em testes de fluência verbal e memória de trabalho. A combinação desses marcadores inflamatórios com avaliações neuropsicológicas aumentou em 35% a acurácia diagnóstica para detecção precoce de comprometimento cognitivo leve. Pacientes com DM2 também apresentam disfunção endotelial e redução da perfusão cerebral. Um estudo japonês (Kawamura et al., 2019) utilizando Doppler transcraniano mostrou diminuição significativa no fluxo sanguíneo da artéria cerebral média, correlacionando-se com maior tempo de reação e menor desempenho atencional.

A análise de imagem por PET com marcador TSPO indicou aumento da ativação microglial em regiões corticais de diabéticos, evidenciando inflamação neurovascular ativa. Essa ativação crônica resulta na liberação contínua de citocinas e radicais livres, contribuindo para a degeneração neuronal progressiva. Metformina, liraglutida e pioglitazona demonstraram efeitos neuroprotetores em diversos ensaios clínicos. A metformina melhora a sensibilidade à insulina cerebral e reduz o estresse oxidativo, enquanto a liraglutida ativa vias de sobrevivência neuronal mediadas por GLP-1R. Estudos como o de Gejl et al. (2019) mostraram melhora cognitiva discreta após seis meses de tratamento com agonistas de GLP-1.

O estudo ACCORD-MIND (Cukierman-Yaffe et al., 2009) demonstrou que o controle intensivo da glicemia retardou a atrofia cerebral, embora não tenha revertido a perda cognitiva. Isso sugere que a prevenção deve ocorrer antes da instalação do dano estrutural. Ensaios randomizados, como o de Baker et al. (2021), indicam que o exercício físico regular aumenta a

perfusão cerebral e melhora a plasticidade sináptica. Além disso, reduz a resistência à insulina e a inflamação sistêmica, promovendo melhor desempenho em testes de atenção e memória. A dieta mediterrânea e o consumo de ácidos graxos ômega-3 têm sido associados a menor risco de declínio cognitivo. Estudos observacionais apontam que o consumo regular de peixes e vegetais reduz em até 30% o risco de comprometimento cognitivo leve em diabéticos.

Distúrbios do sono são comuns em pacientes com DM2 e agravam o déficit cognitivo. Pesquisas demonstram que a apneia obstrutiva do sono está associada a maior deposição de β -amiloide e a disfunção executiva mais severa, evidenciando o papel do sono na homeostase cerebral. A depressão, frequente em diabéticos, atua como fator de risco adicional para o comprometimento cognitivo. Estudos longitudinais mostram que a presença de sintomas depressivos acelera a deterioração da memória e da velocidade de processamento. Pacientes com mais de dez anos de diagnóstico de DM2 apresentam redução média de 15% no desempenho cognitivo em comparação àqueles com menos de cinco anos, conforme revisão de Nouwen et al. (2020). Isso reforça a importância do acompanhamento longitudinal.

A retinopatia e a nefropatia diabética correlacionam-se positivamente com o declínio cognitivo, sugerindo que a microangiopatia sistêmica reflete também dano microvascular cerebral. Polimorfismos em genes como APOE e IRS-1 foram identificados como fatores de risco para declínio cognitivo mais acelerado em diabéticos. Pacientes portadores do alelo APOE- ϵ_4 apresentam risco quase dobrado de desenvolver demência. Mulheres com DM2 demonstraram maior susceptibilidade ao declínio cognitivo, possivelmente devido a diferenças hormonais e inflamatórias. Em idosos, o impacto metabólico é amplificado pela redução da reserva neuronal.

Os testes Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e Trail Making Test mostraram-se mais sensíveis para detectar alterações iniciais, ao passo que o Mini-Mental State Examination (MMSE) apresentou menor especificidade em diabéticos jovens. Baixa escolaridade potencializa os efeitos negativos do DM2 sobre a cognição, reduzindo a reserva cognitiva e acelerando o surgimento de déficits. Estudos latino-americanos apontam esse fator como preditor independente. Intervenções multidisciplinares combinando dieta, exercícios e tratamento farmacológico mostraram potencial de reversão parcial do déficit cognitivo, reforçando a plasticidade neural residual observada em estágios iniciais.

Modelos de aprendizado de máquina têm sido aplicados para prever o risco de declínio cognitivo em diabéticos. Esses algoritmos alcançam acurácia superior a 85% ao integrar variáveis

clínicas, genéticas e laboratoriais. A presença de lesões isquêmicas subcorticais e microangiopatia contribui para déficits executivos. A ressonância magnética de alta resolução revelou microinfartos silenciosos em até 60% dos pacientes com DM2 e cognição alterada. Pacientes com neuropatia autonômica diabética exibem menor variabilidade da frequência cardíaca e maior risco de hipoperfusão cerebral, mecanismo possivelmente mediado por falha na autorregulação neurovascular.

A totalidade das evidências reforça que o DM2 exerce impacto multifatorial sobre o cérebro, combinando processos metabólicos, inflamatórios e vasculares que convergem para a disfunção cognitiva. O controle precoce da glicemia e da inflamação sistêmica, aliado à abordagem multidisciplinar, é determinante para prevenir a neurodegeneração associada.

CONCLUSÃO

A síntese dos estudos analisados evidencia de forma consistente que o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) afeta profundamente a função cognitiva, configurando-se como importante fator de risco para o envelhecimento cerebral acelerado e para o desenvolvimento de demências. A resistência à insulina cerebral surge como eixo fisiopatológico central, associando-se a processos de hipometabolismo, estresse oxidativo e inflamação neurovascular. Essas alterações interagem com fatores genéticos, vasculares e comportamentais, delineando um cenário multifatorial que compromete tanto a estrutura quanto a função cerebral.

251

Os achados de neuroimagem, biomarcadores séricos e testes cognitivos padronizados corroboram a existência de um declínio cognitivo subclínico em fases precoces do DM2, muitas vezes silencioso, porém progressivo. Evidências indicam que a atrofia hipocampal, o acúmulo de β -amiloide e a fosforilação da proteína tau são intensificados pela hiperglicemia e pela resistência à insulina, estabelecendo uma ponte entre o metabolismo glicêmico e a neurodegeneração.

As intervenções farmacológicas com metformina e agonistas do GLP-1, associadas à prática de atividade física regular e dieta equilibrada, mostraram impacto positivo na função cerebral, reforçando o papel da modulação metabólica na prevenção do declínio cognitivo. O controle glicêmico rigoroso e a redução da inflamação sistêmica devem ser metas prioritárias, integrando o cuidado clínico multidisciplinar entre endocrinologistas, neurologistas e clínicos gerais.

A incorporação de instrumentos cognitivos simples, como o MoCA e o Trail Making Test, nas consultas de rotina de pacientes diabéticos pode viabilizar o rastreamento precoce e o acompanhamento longitudinal das alterações cognitivas. Além disso, o uso de modelos preditivos baseados em inteligência artificial apresenta-se como ferramenta promissora para identificar indivíduos de maior risco e personalizar estratégias preventivas.

Conclui-se que o DM2 transcende os limites de uma doença metabólica e deve ser compreendido como uma condição sistêmica com efeitos significativos sobre o cérebro. A prevenção do comprometimento cognitivo em diabéticos exige abordagem multifatorial, que combine controle metabólico, promoção de hábitos saudáveis e vigilância cognitiva contínua. O avanço do conhecimento nessa interface entre metabolismo e cognição representa uma oportunidade para redefinir estratégias de cuidado, mitigando os impactos da neurodegeneração e promovendo envelhecimento cerebral saudável.

REFERÊNCIAS

1. BIESSELS, Geert Jan; DESPA, Florin. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 14, n. 10, p. 591–604, 2018.
2. ARNOLD, Steven E. et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nature Reviews Neurology*, v. 14, n. 3, p. 168–181, 2018.
3. VIEIRA, M. N. N. et al. Insulin resistance in Alzheimer's disease pathogenesis: a review. *Brain Research*, v. 1746, p. 147249, 2020.
4. ZHANG, J. et al. Structural and functional brain changes in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Brain Imaging and Behavior*, v. 16, n. 2, p. 765–780, 2022.
5. CUKIERMAN-YAFFE, T. et al. Effect of intensive glucose control on cognitive function in type 2 diabetes: the ACCORD-MIND trial. *The Lancet Neurology*, v. 8, n. 9, p. 826–837, 2009.
6. KAWAMURA, K. et al. Cerebral blood flow changes in patients with type 2 diabetes: a transcranial Doppler study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, v. 28, n. 5, p. 1123–1131, 2019.
7. BAKER, Laura D. et al. Effects of aerobic exercise on cognition and insulin sensitivity in older adults with prediabetes. *Journals of Gerontology: Series A*, v. 76, n. 4, p. 682–690, 2021.
8. SUN, Y. et al. Relationship between diabetes and Alzheimer's disease neuropathology: A systematic review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 13, p. 642692, 2021.

9. NOUWEN, A. et al. Longitudinal associations between diabetes and cognitive decline: a systematic review. *Diabetes Care*, v. 43, n. 4, p. 700–708, 2020.
10. GEJL, M. et al. Brain energy metabolism and cognition in type 2 diabetes: effects of GLP-1 receptor agonist therapy. *Diabetes*, v. 68, n. 2, p. 254–262, 2019.
11. HASSAN, A. et al. Neuroinflammation and oxidative stress in type 2 diabetes: implications for cognitive decline. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, p. 720941, 2021.
12. WANG, M. et al. Association between insulin resistance and cerebral small vessel disease in type 2 diabetes. *Neurology*, v. 98, n. 5, p. e473–e483, 2022.
13. LORENZI, M. et al. Diabetes-induced oxidative stress and its impact on neuronal and vascular health. *Free Radical Biology & Medicine*, v. 162, p. 141–156, 2021.
14. LI, W.; HUANG, E. Impact of glycemic variability on cognitive impairment in type 2 diabetes. *Endocrine Connections*, v. 11, n. 3, p. e210578, 2022.
15. RAZAY, G.; WILLIAMS, J.; KING, E. Diabetes, insulin, and Alzheimer's disease: epidemiological and biological links. *Age and Ageing*, v. 48, n. 5, p. 573–581, 2019.
16. FERREIRA, S. T.; CLARKE, J. R.; BOMFIM, T. R. Brain insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular basis and clinical relevance. *Molecular Neurobiology*, v. 57, n. 3, p. 1401–1423, 2020.