

Disfunção cognitiva e Diabetes Mellitus Tipo 2

Cognitive dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus

DOI: 10.34117/bjdv8n5-255

Recebimento dos originais: 21/03/2022

Aceitação para publicação: 29/04/2022

Nicole Kovalhuk Borini

Graduanda de Medicina

Instituição: Faculdades Pequeno Príncipe

Endereço: Av. Iguazu 333 - Rebouças, Curitiba - PR, CEP: 80230-020

E-mail: Nicolekb1325@gmail.com

Sophia Trompczynski Hofmeister

Graduanda de Medicina

Instituição: Faculdades Pequeno Príncipe

Endereço: Av. Iguazu 333 - Rebouças, Curitiba - PR, CEP: 80230-020

E-mail: sophia.hofmeister@aluno.fpp.edu.br

Andressa Miguel Leitão

Mestre em Ciências da Saúde e professora de Medicina pela Faculdades Pequeno Príncipe

Instituição: Faculdades Pequeno Príncipe

Endereço: Av. Iguazu 333 - Rebouças, Curitiba - PR, CEP: 80230-020

E-mail: andressa.leitao@professor.edu.br

RESUMO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica não transmissível de alta prevalência na população adulta, que pode culminar em diversas complicações, dentre elas, citam-se os transtornos cognitivos. Crescentes evidências demonstram que portadores de DM2 apresentam maior risco de desenvolvimento de déficit cognitivo, secundários a diversos fatores que afetam a estrutura e a função cerebral e desencadeiam distúrbios cerebrais metabólicos e vasculares, sobretudo alterações cerebrovasculares e neurodegenerativas. Os pacientes diabéticos possuem maior taxa de conversão de comprometimento cognitivo leve para quadros demenciais quando comparados com a população não diabética, apresentam um tempo consideravelmente menor de evolução para a demência. O DM também é associado com baixo quociente de inteligência (QI), neurodegeneração e atrofia cerebral. O prejuízo cognitivo nos diabéticos pode afetar todos os domínios cognitivos, essas disfunções parecem estar relacionadas a fatores de risco que incluem diabetes de longa duração, mal controle glicêmico, presença de complicações microvasculares e comorbidades. A prevenção da hipoglicemia, tanto de origem farmacológica quanto dietética, deve ser enfatizada a fim de prevenir a progressão da disfunção cognitiva e deterioração da qualidade de vida. Dentre as medidas para retardar a progressão da disfunção cognitiva tem-se a prática de atividade física, dietas com restrição calórica, controle de fatores de risco cardiovascular, utilização correta dos fármacos hipoglicemiantes e abordagem multidisciplinar.

Palavras-chave: diabetes mellitus, disfunção cognitiva, complicações do diabetes.

ABSTRACT

Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) is a chronic non-communicable disease of high prevalence in the adult population, which can culminate in several complications, including cognitive disorders. Growing evidence shows that people with DM2 have a higher risk of developing cognitive deficits, secondary to several factors that affect brain structure and function and trigger metabolic and vascular brain disorders, especially cerebrovascular and neurodegenerative changes. Diabetic patients have a higher conversion rate from mild cognitive impairment to dementia compared to the non-diabetic population, and have a considerably shorter time to progression to dementia. DM is also associated with low intelligence quotient (IQ), neurodegeneration, and brain atrophy. Cognitive impairment in diabetics can affect all cognitive domains, these dysfunctions appear to be related to risk factors that include long-term diabetes, poor glycemic control, presence of microvascular complications, and comorbidities. Prevention of hypoglycemia, both of pharmacological and dietary origin, should be emphasized in order to prevent the progression of cognitive dysfunction and deterioration of quality of life. Among the measures to slow the progression of cognitive dysfunction are physical activity, calorie-restricted diets, control of cardiovascular risk factors, correct use of hypoglycemic drugs, and a multidisciplinary approach.

Keywords: diabetes mellitus, cognitive dysfunction, diabetes complications.

1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) representam a mais importante causa global de morbimortalidade, propiciando profundo impacto sobre a saúde pública, qualidade de vida da população e o desenvolvimento socioeconômico das nações (COSTA et al, 2017). Dentre as DCNT, o diabetes *mellitus* (DM) ganha importância epidêmica mundial, sendo estimados, pelo International Diabetes Federation (IDF), 463 milhões de portadores adultos (20-79 anos) em 2019 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019). Desses, cerca de 90% dos casos correspondem à diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019), cujas complicações macro e microvasculares conferem ao doente maior risco de agravos envolvendo diversos sistemas orgânicos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

As complicações mais conhecidas da DM incluem retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019). No entanto, crescentes evidências atribuem à DM efeito deletério sobre a função cognitiva dos portadores, caracterizando o déficit cognitivo como uma importante complicação da DM2 que interfere na qualidade

de vida do indivíduo e na sua capacidade de realizar o manejo adequado da doença (BISSELS; WHITMER, 2020).

Os transtornos neurocognitivos (TNC) abrangem diversas síndromes adquiridas, que muitas vezes apresentam etiologias bem determinadas e cujo deficit clínico primário é dos domínios cognitivos (atenção complexa, função executiva, aprendizagem e memória, linguagem, perceptomotor ou cognição social). Os subtipos de TNC variam quanto à intensidade do deficit cognitivo, sendo que os transtornos cognitivos maiores são suficientemente graves a ponto de interferir na independência do paciente e os transtornos neurocognitivos leves não influenciam na capacidade de realização das atividades cotidianas. Os subtipos de TNC incluem doença de Alzheimer, TNC por corpos de Lewy, TNC vascular, TNC induzido por substância/medicamento etc. (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al, 2014).

O comprometimento cognitivo pode ser relacionado ao DM2 de maneira direta, quando a disfunção metabólica que ocorre na DM2 afeta essencialmente o cérebro, ou indireta, pela ocorrência compartilhada de fatores de risco, mais notavelmente a idade avançada, uma vez que a redução da mortalidade pelas complicações cardiovasculares e o conseqüente envelhecimento predispõe o aparecimento de transtornos neurocognitivos. Assim, pacientes diabéticos apresentam risco aumentado de evoluírem com demência e comprometimento cognitivo leve (CCL) (BISSELS; WHITMER, 2020).

O deficit cognitivo nesses pacientes é especialmente problemático tendo em vista que o manejo do diabetes exige autogerenciamento – monitoramento da glicemia, adesão rigorosa ao tratamento medicamentoso, manutenção de regime alimentar balanceado e cumprimento de uma rotina adequada de exercícios físicos. De tal maneira, é essencial o papel do clínico para implementação de um tratamento acessível e manejável a longo prazo, em especial na Atenção Primária em Saúde (MAEYAMA et al, 2020).

Considerando as graves repercussões provocadas pelas síndromes demenciais aos indivíduos e seus familiares, é de extrema relevância o reconhecimento da associação entre DM2 e disfunção cognitiva, bem como dos fatores de risco relacionados. Neste contexto, a pesquisa da prevalência da disfunção cognitiva em pacientes com DM2 torna-se significativa para a avaliação do cenário atual e implementação de estratégias e diretrizes voltadas para a prevenção e o diagnóstico precoce através da busca ativa de sintomas de disfunção cognitiva nessa população.

2 MATERIAL E MÉTODO

Realizou-se uma pesquisa nas bases de dados PubMed, ERIC e BVS, além de dados oficiais da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Para tanto, foram utilizados os seguintes descritores: Diabetes Mellitus, type 2 AND Cognitive dysfunction AND Complications of Diabetes Mellitus; sendo os critérios de inclusão os artigos publicados entre 2017 a 2021 relacionados às palavras chaves

A análise foi iniciada a partir da leitura dos títulos e resumos de todos os artigos, após houve a exclusão dos trabalhos repetidos e aqueles que não abordam a temática da pesquisa. Em sequência, os artigos foram lidos na íntegra e analisados.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Crescentes evidências demonstram que pacientes portadores de DM2 apresentam maior risco de desenvolvimento de déficit cognitivo, secundários a diversos fatores que afetam a estrutura e a função cerebral e desencadeiam distúrbios cerebrais metabólicos e vasculares, sobretudo alterações cerebrovasculares e neurodegenerativas (KARVANI et al, 2019).

Há associação bem documentada do DM2 com demência, sendo as formas mais comuns a doença de Alzheimer (DA) e a demência vascular, seguidas de demência mista, demência frontotemporal e demência de corpos de Lewy (CIUDIN et al, 2017). O comprometimento cognitivo leve (CCL), uma forma mais branda de disfunção cognitiva, também foi associado ao diabetes e é um fator de risco para evolução para DA (SHARMA et al, 2020). Os pacientes diabéticos possuem maior taxa de conversão de comprometimento cognitivo leve (CCL) para quadros demenciais (CIUDIN et al, 2017) (SUN et al, 2020) quando comparados com a população não diabética, apresentando também um tempo consideravelmente menor de evolução para a demência – estudos descrevem o DM como um fator de risco independente para a progressão de CCL para demência (CIUDIN et al, 2017). Além disso, pacientes podem demonstrar deficit em certos domínios cognitivos sem serem enquadrados em diagnóstico de demência ou CCL, principalmente porque alguns pacientes tiveram prejuízo cognitivo na ausência de queixas cognitivas adquiridas (GROENEVELD et al, 2018). O DM também é associado com baixo quociente de inteligência (QI), neurodegeneração e atrofia cerebral (HAMED, 2017).

O prejuízo cognitivo nos diabéticos pode afetar todos os domínios cognitivos (GROENEVELD et al, 2018), destacando-se a memória verbal, função executiva,

atenção/concentração, compreensão da linguagem, processamento espacial, raciocínio abstrato, inteligência geral e a velocidade de processamento de informações (SHARMA et al, 2020; GROENEVELD et al, 2018; NICI; HOM, 2018; ZHANG et al, 2016; LI et al, 2018), e muitos pacientes podem manifestar comprometimento em múltiplos domínios (GROENEVELD et al, 2018). Essas disfunções parecem estar relacionadas a fatores de risco que incluem diabetes de longa duração, mal controle glicêmico, presença de complicações microvasculares e comorbidades.

Em estudo clínico randomizado controlado, foi constatado pior funcionamento cognitivo em pacientes com DM2 que apresentavam maior tempo de doença. Fatores de risco adicionais atestados por diversos estudos compreendem níveis elevados de hemoglobina glicada (HbA1c), resistência insulínica, hiperinsulinemia, mal controle glicêmico, hipercolesterolemia, histórico de acidente vascular encefálico (AVE) e doença cardiovascular (HAMED, 2017; ALBAI, 2019). Além disso, pacientes com DM2 com menor desempenho cognitivo apresentam prevalência significativamente maior de retinopatia diabética, denotando que o dano microvascular no DM2 pode afetar concomitantemente a retina e o cérebro (CIUDIN et al, 2017; SUN et al, 2020; TRENTO et al, 2017).

Na literatura, o diabetes foi associado a uma diminuição do desempenho cognitivo nos testes de memória, de fluência verbal e teste de fonêmica, sendo que o perfil cognitivo característico nestes pacientes envolve lentidão no controle motor, dificuldade de recuperar o material aprendido e prejuízo na atenção e nos processos de resolução de problemas (KARVANI et al, 2019). Indicadores socioeconômicos e biológicos associados a estas disfunções abrangem o sexo masculino, idade avançada, baixa escolaridade, IMC elevado, pacientes com obesidade abdominal, maior índice de resistência à insulina, sintomas depressivos, hipertensão e tabagismo (TEIXEIRA et al, 2020; MA; LI, 2017; FERNANDO et al, 2019; LI et al, 2018; MALLORQUÍ-BAGUÉ et al, 2018).

3.1 POSSÍVEIS MECANISMOS DE DESENVOLVIMENTO DO DEFICIT COGNITIVO

Pesquisas indicam que o controle glicêmico parece ser um fator chave para o desenvolvimento de disfunção cognitiva em diabéticos e que níveis elevados de hemoglobina glicada (HbA1c) estão negativamente relacionados ao desempenho cognitivo (KARVANI et al, 2019; MALLORQUÍ-BAGUÉ et al, 2018). Segundo os

estudos, a hiperglicemia pode desencadear espessamento da membrana basal do músculo vascular cerebral, com eventual redução da circulação sanguínea e dano neuronal (SUN et al, 2020). Flutuações glicêmicas também podem estar relacionadas à disfunção cognitiva, sendo dois parâmetros determinantes para o maior risco de declínio cognitivo: severidade e duração da hiperglicemia (KARVANI et al, 2019).

Episódios hipoglicêmicos também são apontados como fatores contribuintes importantes para o prejuízo cognitivo no DM2. O risco de desenvolvimento de demência é maior em pacientes com histórico de episódios frequentes de hipoglicemia (MATTISHENT et al, 2016; MEHTA et al, 2017; CHIN et al, 2016). Vários mecanismos foram reconhecidos como hipóteses para esse fenômeno, comprometendo a integridade neuronal como consequência direta ou indireta da hipoglicemia (LEE et al, 2018).

Também implicado no declínio cognitivo em diabéticos é o depósito de β -amiloide no sistema nervoso central (SNC), como indicam progressivas evidências. Em estado de hiperglicemia, a proteína tau e o β -amiloide são glicosilados não enzimaticamente e dão origem a produtos finais de glicosilação avançada (AGEs), envolvidos nas manifestações patológicas da doença de Alzheimer (SUN et al, 2020). Ademais, a hiperinsulinemia crônica favorece o desenvolvimento de placas senis que, assim como a proteína tau, é um componente marcante dos emaranhados neurofibrilares característicos da doença de Alzheimer (FIORE et al, 2019).

As complicações microvasculares do diabetes foram identificadas como fatores potencialmente envolvidos em anormalidades cerebrais funcionais, posto que disfunção e dano microvascular (DMV) estão associados a pior desempenho cognitivo (RENSMA et al, 2020). Dentre as complicações microvasculares do DM, destacam-se a retinopatia, nefropatia e neuropatia. Além disso, o DMV precede e contribui para o estado de hiperglicemia no DM2 por meio do comprometimento da eliminação de glicose mediada por insulina (LI et al 2, 2018). Doenças macrovasculares e microvasculares provavelmente aumentam os danos aos neurônios em pacientes diabéticos por meio do aumento do estresse oxidativo e resistência insulínica (SUN et al, 2020).

Evidências científicas apontam para a existência de correlação positiva entre microangiopatia renal e disfunção cognitiva em pacientes com DM2, em especial em relação à atenção, função visuoespacial/executiva, memória, linguagem e abstração. Há relação entre o grau e comprometimento renal com a extensão do comprometimento cognitivo (LI et al 2, 2018). Também foi demonstrado que diabéticos com nefropatia diabética (ND) e doença renal em estágio terminal (DRET) possuem tendência a

apresentar diminuição significativa no desempenho cognitivo³⁰. Dentre os indicativos de comprometimento cognitivo em pacientes com DRET estão albuminúria importante e taxa de filtração glomerular (TFG) baixa associados a marcadores de inflamação sistêmica, bem como FGF-23 e vitamina D baixos (GHOSHAL et al, 2020).

De acordo Bruce et al, concentrações séricas baixas de colesterol HDL em pacientes diabéticos de meia idade estão associadas a comprometimento cognitivo na idade avançada (BRUCE et al, 2017). Níveis elevados de colesterol total e triglicérides foram associados como fatores de risco para o desenvolvimento de deficit cognitivo nesses pacientes. O DM2 geralmente é complicado por distúrbios do metabolismo lipídico, que também estão associados a doenças neurológicas, como a doença de Alzheimer (SUN et al, 2020).

O aumento dos valores da pressão arterial em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e DM está associada a um pior desempenho cognitivo (IWAI et al, 2019).

É improvável que um fator seja isoladamente responsável pelo declínio neurocognitivo em pacientes diabéticos. Os elementos parecem agir sinergicamente, diminuindo gradualmente a função cognitiva (KARVANI et al, 2019).

3.2 ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS / NEUROANATÔMICAS

O envelhecimento dos pacientes com DM2 está associado à ocorrência de atrofia cerebral e infartos lacunares. Ademais, podem se estabelecer pequenas lesões pontilhadas na substância branca, alteração da função vascular, diminuição do volume cerebral, estresse oxidativo e acúmulo de produtos finais da glicação avançada (SUN et al, 2020).

Pesquisas verificam que alguns decréscimos cognitivos associados ao DM2, como diminuição da velocidade de atenção e memória, qualidade da memória episódica, função executiva e fluência semântica, estão relacionados à atrofia hipocampal à direita (MILNE et al, 2018; WENNBWEG et al, 2017).

A ressonância magnética de pacientes com DM2 pode revelar mudanças estruturais significativas no tecido cerebral (ROSENBERG et al, 2019). Foram observados aumento da espessura cortical no giro parahipocampal esquerdo e no giro cingulado do istmo direito e redução da espessura cortical na pars triangularis esquerda, pars opercularis direita, ínsula bilateral, lóbulo parietal superior direito e giro temporal transversal direito (LI et al, 2018). O volume reduzido de matéria branca foi associado a pior desempenho cognitivo e a espessura cortical foi positivamente associada às

capacidades de atenção e funções executivas (ZHANG et al, 2016; ROSENBERG et al, 2019).

A eficiência nodal nos lobos frontal e parietais e no sistema límbico revelou-se reduzida em pacientes com DM2. Considerando que o lobo frontal é o principal responsável pela cognição, função executiva e memória, a redução na eficiência nodal nesta região pode promover atenuação da transmissão de informações, o que fundamenta a deterioração do mecanismo neural no diabetes (ZHANG et al, 2016). Adicionalmente, pacientes com CCL e DM2 apresentaram redução do metabolismo da glicose no lobo frontal, córtex sensorial motor e corpo estriado (LI et al, 2016).

Manifestações neurológicas adicionais em pacientes diabéticos incluem diminuição na percepção tátil e auditiva, alterações na ortografia, dispraxia, disgonosia verbal auditiva, discalculia e dispraxia construtiva (NICI; HOM, 2018).

3.3 ESTRATÉGIAS PARA INTERVENÇÃO

As estratégias para prevenção do déficit cognitivo devem ser voltadas para a modulação da função sináptica e sobrevivência neuronal, fatores intimamente envolvidos com a patogênese do declínio das funções cognitivas. Para isso, deve ser implementado estilo de vida saudável, com prática de atividades físicas, dietas com restrição calórica, controle de fatores de risco cardiovascular e otimização do controle do DM2 (SHARMA et al, 2020; HAMED, 2017; FIORE et al, 2019).

A prática de atividade física regular por pacientes com DM2 leva a redução do estresse oxidativo, neuroinflamação e da atividade da acetilcolinesterase, auxiliando no controle glicêmico e na melhora do perfil lipídico, além de potencialmente reverter parcialmente a perda neuronal hipocampal associada a esta condição (MEHTA et al, 2019). Há uma série de fatores de risco comuns para DM2 e demência que podem ser especificamente modificados pelo exercício, incluindo alterações glicêmicas, hipertensão, adiposidade central, inflamação crônica e sensibilidade reduzida à insulina (CALLISAYA; NOSAKA, 2017). Outro benefício do exercício físico é a manutenção da massa muscular, uma vez que a perda de massa muscular dos membros inferiores foi associada à cognição prejudicada em pacientes diabéticos, principalmente nos domínios de memória imediata e habilidade visuoespacial/construtiva (GANMORE et al, 2020).

Além disso, o bom controle glicêmico e a administração de agentes antioxidantes associados às drogas antidiabéticas auxiliam na prevenção do declínio cognitivo e/ou evolução para demência (FIORE et al, 2019). A prevenção da hipoglicemia, tanto de

origem farmacológica quanto dietética, deve ser enfatizada a fim de prevenir a progressão da disfunção cognitiva e deterioração da qualidade de vida (CHIN et al, 2016).

A abordagem multidisciplinar é essencial, com envolvimento e colaboração principalmente entre o endocrinologista e o neurologista para a delimitação de estratégias eficientes de identificação de indivíduos em risco e implementação de planos terapêuticos racionais para manejo apropriado desta complicação (SIMÓ et al, 2017).

O uso de fármacos no tratamento do Diabetes Mellitus tem como objetivo primordial a obtenção de um controle adequado do nível de glicose sanguínea, mantendo a HbA1c dentro dos limites estabelecidos pelas diretrizes atuais. Dentre os medicamentos mais utilizados notabiliza-se a metformina, sulfonilureias, tiazolidinedionas (TZDs), inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2), inibidores da alfa-glicosidase, terapias baseadas no peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLPI) e insulina. Segundo meta análise, o uso da metformina reduziu de modo significativo a incidência de disfunção cognitiva em pacientes com DM2, com potencial para prevenir disfunções cognitivas futuras. Outros hipoglicemiantes, como as sulfonilureias, podem apresentar resultados inferiores na intervenção ao comprometimento cognitivo. De outro modo, o uso de insulina foi associado a risco aumentado de disfunção cognitiva em pacientes com DM2 (ZHANG et al, 2020). Conflitadamente, de acordo com outros autores, a insulina foi relacionada à recuperação de distorções cerebrais relacionadas ao DM2, sugerindo que a insulina atua como um fator de proteção cerebral (ROSENBERG et al, 2019).

3.4 IMPACTO NO MANEJO DO DIABETES E IMPLEMENTAÇÃO DE DIRETRIZES

A disfunção cognitiva afeta o bem-estar e o controle do diabetes e está associada a complicações relacionadas ao tratamento do diabetes, como episódios severos de hiper ou hipoglicemia, diminuindo significativamente a qualidade de vida dos pacientes diabéticos (SHARMA et al, 2020; TEIXEIRA et al, 2020). Assim, a abordagem precoce, com diagnóstico correto e tratamento oportuno, é fundamental e deve ser priorizada (ANTUNES et al, 2021).

A investigação cognitiva em pacientes diabéticos tem sido progressivamente introduzida nas diretrizes de várias sociedades, como a International Diabetes Federation (IDF), Japan Diabetes Society e American Diabetes Association (ADA). As recomendações consideram que o comprometimento cognitivo deve ser procurado ativamente, pois está associado a resultados adversos de saúde e requer o planejamento

de um sistema individualizado para controle do diabetes, com metas de tratamento mais flexíveis e regimes simplificados para melhor adesão e menor risco de adversidades decorrentes do tratamento (BIESELS; WHITMER, 2020).

O reconhecimento dos fatores de risco e a compreensão dos mecanismos de injúria cerebral e deterioração cognitiva progressiva no DM2 tem papel estratégico para a prevenção, neuroproteção, neuroestabelecimento e tratamento destes pacientes (HAMED, 2017). Muitos fatores de risco para desenvolvimento de disfunção cognitiva, como dislipidemia, níveis elevados de HbA1c e glicemia em jejum elevados, são modificáveis e devem ser mantidos sob controle através da educação do paciente para melhor entendimento da doença e envolvimento em atividades de autocuidado (ALBAI, 2019).

Tendo em vista que as estratégias tradicionais para manejo do diabetes enfatizam o papel do indivíduo no controle glicêmico e salientam o autocuidado, o declínio cognitivo é uma condição importante a ser reconhecida, uma vez que interfere em tarefas complexas fundamentais de responsabilidade própria do paciente, como a contagem de carboidratos, a previsão do impacto da atividade física na glicemia ou o reconhecimento e tratamento adequado de episódios hipoglicêmicos (MUNSHI, 2017). A disfunção cognitiva pode comprometer o controle adequado do diabetes, agravando o prognóstico geral e favorecendo o desenvolvimento de complicações (ALBAI, 2019).

4 CONCLUSÃO

O DM2 é uma doença crônica não transmissível de alta prevalência na população que possui alto potencial de ocasionar progressiva perda da capacidade cognitiva em pacientes cronicamente descompensados e sem acompanhamento. Dentre as medidas para retardar a progressão da disfunção cognitiva tem-se a prática de atividade física, utilização correta dos fármacos e abordagem multidisciplinar.

REFERÊNCIAS

ALBAI, Oana et al. Risk factors for developing dementia in type 2 diabetes mellitus patients with mild cognitive impairment. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 15, p. 167, 2019.

ANTUNES, Y. R.; OLIVEIRA, E. M.; PEREIRA, L. A.; PICANÇO, M. F. P. Diabetes Mellitus Tipo 2: A importância do diagnóstico precoce da diabetes. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n.12, p.116526-116551, 2021.

CHIN, Sang Ouk et al. Hypoglycemia is associated with dementia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis based on the Korea National Diabetes Program Cohort. **Diabetes research and clinical practice**, v. 122, p. 54-61, 2016.

CIUDIN, Andreea et al. Type 2 diabetes is an independent risk factor for dementia conversion in patients with mild cognitive impairment. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 31, n. 8, p. 1272-1274, 2017.

COSTA, Amine Farias et al. Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, p. e00197915, 2017.

FERNANDO, Heshan J. et al. Neurocognitive deficits in a cohort with class 2 and class 3 obesity: contributions of type 2 diabetes and other comorbidities. **Obesity**, v. 27, n. 7, p. 1099-1106, 2019.

FIORE, Vincenzo et al. Focus on the Correlations between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)**, v. 19, n. 5, p. 571-579, 2019.

GROENEVELD, Onno N. et al. Applicability of diagnostic constructs for cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes research and clinical practice**, v. 142, p. 92-99, 2018.

HAMED, Sherifa A. Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications. **Expert review of clinical pharmacology**, v. 10, n. 4, p. 409-428, 2017.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Atlas**. 9. ed. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2019.

KARVANI, Marianna et al. Neurocognitive impairment in type 2 diabetes mellitus. **Hormones**, v. 18, n. 4, p. 523-534, 2019.

LI, Chang et al. Cortical thickness contributes to cognitive heterogeneity in patients with type 2 diabetes mellitus. **Medicine**, v. 97, n. 21, 2018

MA, Lina; LI, Yun. Cognitive function and insulin resistance in elderly patients with type 2 diabetes. **Neurological research**, v. 39, n. 3, p. 259-263, 2017.

MAEYAMA, M. A. et al. Aspectos relacionados à dificuldade do controle glicêmico em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 na Atenção Básica. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 7, p. 47352-47369, 2020.

MALLORQUÍ-BAGUÉ, Núria et al. Type 2 diabetes and cognitive impairment in an

older population with overweight or obesity and metabolic syndrome: baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-plus study. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2018.

NICI, Janice; HOM, Jim. Neuropsychological function in type 2 diabetes mellitus. **Applied Neuropsychology: Adult**, v. 26, n. 6, p. 513-521, 2018

ROSENBERG, Jessica et al. What magnetic resonance imaging reveals—A systematic review of the relationship between type II diabetes and associated brain distortions of structure and cognitive functioning. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 52, p. 79-112, 2019

SHARMA, Garima et al. Cognitive impairments in type 2 diabetes, risk factors and preventive strategies. **Journal of basic and clinical physiology and pharmacology**, v. 31, n. 2, 2020.

SIMÓ, Rafael et al. Cognitive impairment and dementia: a new emerging complication of type 2 diabetes—the diabetologist's perspective. **Acta diabetologica**, v. 54, n. 5, p. 417-424, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020)**. São Paulo: AC Farmacêutica, 2019.

SUN, Lin et al. Risk factors for cognitive impairment in patients with type 2 diabetes. **Journal of diabetes research**, v. 2020, 2020.

TEIXEIRA, Mônica M. et al. Association between diabetes and cognitive function at baseline in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2020

TRENTO, Marina et al. Cognitive function may be a predictor of retinopathy progression in patients with type 2 diabetes. **European journal of ophthalmology**, v. 27, n. 3, p. 278-280, 2017.

ZHANG, Junying et al. Disrupted white matter network and cognitive decline in type 2 diabetes patients. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 53, n. 1, p. 185-195, 2016

ZHANG, Qing-Qing et al. Metformin therapy and cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis and systematic