



Associação Entre Resistência à Insulina e Disfunção Cognitiva em Pacientes com Diabetes Tipo 2 de Início Precoce.

Ryllana Passos Santos¹, Mariana Dantas Moreira², Vivian Augusto Laranja³, Ianny Susy Santos Barros⁴, Ana Luíza Melo dos Santos⁵, Renzo Araujo Junqueira Bueno⁶, Maria Laura Marques Silva⁷, Brenda Beatriz Torres de Oliveira⁸, Danielle Russelakis de Souza Oliveira⁹, Maria Alice Gomes dos Santos¹⁰, Alice Lopes Valença¹¹, Vinicius Huan Leite Lins Franca¹²



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n5p90-99>

Artigo recebido em 22 de Março e publicado em 02 de Maio de 2025

Revisão Narrativa

RESUMO

A resistência à insulina tem sido amplamente estudada por seu papel central na fisiopatologia do diabetes tipo 2, porém suas repercussões neurológicas, especialmente em pacientes com início precoce da doença, permanecem subestimadas. Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura para investigar a associação entre resistência à insulina e disfunção cognitiva em indivíduos com diabetes tipo 2 diagnosticado antes dos 60 anos de idade. A busca bibliográfica foi conduzida na base de dados PubMed, com filtros aplicados a estudos publicados entre 2010 e 2024, incluindo ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises. Os resultados analisados indicam uma prevalência elevada de comprometimento cognitivo entre esses pacientes, com déficits mais marcantes em memória verbal, função executiva e atenção. Evidências sugerem que a resistência à insulina compromete a sinalização cerebral, promove neuroinflamação e altera a perfusão encefálica, contribuindo para o declínio cognitivo progressivo. Observou-se também que o uso de agentes sensibilizadores de insulina, como a metformina, pode estar associado a melhor desempenho cognitivo, enquanto o uso isolado de insulina esteve relacionado a maior risco de deterioração. Os achados destacam a importância da triagem cognitiva precoce e da adoção de estratégias terapêuticas que abordem não apenas o controle glicêmico, mas também os aspectos neuroprotetores do tratamento.

Palavras-chave: Resistência à insulina, Disfunção cognitiva, Diabetes tipo 2 de início precoce, Comprometimento neurocognitivo, Síndrome metabólica.

Association Between Insulin Resistance and Cognitive Dysfunction in Patients With Early-Onset Type 2 Diabetes

ABSTRACT

Insulin resistance plays a central role in the pathophysiology of type 2 diabetes, but its neurological consequences, particularly in early-onset cases, remain underexplored. This narrative review aims to evaluate the association between insulin resistance and cognitive dysfunction in individuals diagnosed with type 2 diabetes before the age of 60. A literature search was conducted using PubMed for studies published between 2010 and 2024, including clinical trials, observational studies, systematic reviews, and meta-analyses. The findings reveal a high prevalence of cognitive impairment among this population, especially affecting verbal memory, executive function, and attention. Evidence suggests that insulin resistance disrupts neuronal signaling, promotes neuroinflammation, and impairs cerebral perfusion, contributing to progressive cognitive decline. Furthermore, the use of insulin-sensitizing agents, such as metformin, appears to be associated with better cognitive performance, whereas isolated insulin therapy may increase the risk of decline. These results underscore the need for early cognitive screening and treatment strategies that target both glycemic control and neuroprotection in young patients with type 2 diabetes.

Keywords: Insulin resistance, Cognitive dysfunction, Early-onset type 2 diabetes, Neurocognitive impairment, Metabolic syndrome.

Instituição afiliada – Afya¹, UFPE², Unigranrio Barra (Afya)³, Centro Universitário Uninovafapi⁴, Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão⁵, Faculdade de Medicina de Itajubá - Itajubá MG⁶, FMO⁷, FMO⁸, Centro Universitário São Lucas - Afya⁹, Afya - Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns¹⁰, Centro Universitário Maurício de Nassau¹¹, Uninassau - Barreiras¹²

Autor correspondente: Ana Luíza Melo dos Santos scottbr1920@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma das condições metabólicas crônicas mais prevalentes no mundo e sua incidência tem aumentado significativamente em indivíduos cada vez mais jovens. Este fenômeno de "início precoce" do DM2 — definido pelo diagnóstico antes dos 60 anos — representa um desafio crescente para os sistemas de saúde, não apenas pelo tempo prolongado de exposição às complicações da doença, mas também pelo impacto funcional e socioeconômico sobre indivíduos em idade produtiva.

Embora as complicações clássicas do diabetes, como nefropatia, retinopatia e neuropatia periférica, sejam amplamente reconhecidas, o comprometimento cognitivo ainda é um aspecto subdiagnosticado e frequentemente negligenciado. Diversos estudos vêm apontando que indivíduos com DM2 apresentam maior risco de desenvolver declínio cognitivo leve, demência vascular e até doença de Alzheimer. Tal associação tem sido descrita em idosos, mas há crescente preocupação com sua manifestação precoce.

Um dos principais mecanismos propostos para explicar essa associação é a resistência à insulina, característica fundamental do DM2. Quando presente de forma crônica, a resistência à insulina afeta não apenas tecidos periféricos, como fígado, músculo e tecido adiposo, mas também o sistema nervoso central. No cérebro, a insulina exerce papel essencial na plasticidade sináptica, formação de memória e modulação da atividade neuronal, e sua sinalização deficiente pode comprometer essas funções de maneira significativa.

Pacientes com DM2 precoce, devido à maior duração da doença e frequentemente à presença concomitante de obesidade, sedentarismo e síndrome metabólica, representam uma população de risco aumentado para disfunções neurológicas silenciosas. A disfunção cognitiva nesses pacientes pode prejudicar o manejo clínico da própria doença, dificultando a adesão ao tratamento, o autocuidado e a manutenção de um estilo de vida saudável.

A literatura demonstra que o declínio cognitivo nesses indivíduos não se limita a alterações sutis de memória, mas envolve também déficits em atenção, linguagem e habilidades executivas. Tais alterações têm impacto direto sobre a funcionalidade e qualidade de vida, além de poderem preceder formas mais graves de demência. Isso levanta a necessidade de estratégias de rastreamento e intervenção específicas para esse grupo.

A investigação de tratamentos que possam reduzir não apenas a glicemia, mas também os efeitos deletérios da resistência insulínica sobre o cérebro, tem ganhado espaço. Algumas medicações, como a metformina, mostraram-se promissoras na preservação cognitiva, enquanto outras, como a insulina exógena, podem estar associadas a maiores riscos quando utilizadas de forma isolada ou sem adequado

controle glicêmico.

Diante disso, o presente estudo propõe-se a revisar criticamente a literatura atual sobre a associação entre resistência à insulina e disfunção cognitiva em pacientes com diabetes tipo 2 de início precoce. A partir da análise de evidências recentes, objetiva-se compreender os principais mecanismos envolvidos, os desfechos cognitivos mais prevalentes e as implicações terapêuticas dessa inter-relação, com foco na importância do diagnóstico e tratamento precoces.

METODOLOGIA

Este estudo visa realizar uma revisão narrativa com o objetivo de avaliar a associação entre resistência à insulina e disfunção cognitiva em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de início precoce. A análise buscará sintetizar as evidências disponíveis na literatura quanto aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, prevalência da disfunção cognitiva nesse grupo e potenciais implicações clínicas dessa associação. Serão comparados os achados relacionados à resistência à insulina com os desfechos cognitivos identificados em diferentes faixas etárias, com foco especial nos pacientes diagnosticados antes dos 60 anos.

Serão incluídos estudos que envolvam pacientes com diagnóstico confirmado de diabetes tipo 2, com início clínico antes dos 60 anos de idade, e que avaliem a função cognitiva por meio de testes neuropsicológicos validados. Os estudos elegíveis deverão abordar diretamente a associação com resistência à insulina, seja por meio de biomarcadores como HOMA-IR, níveis séricos de insulina, ou pela presença de síndrome metabólica. Serão considerados artigos que discutam desfechos como comprometimento cognitivo leve, memória, função executiva, atenção e risco aumentado de demência. Estudos com participantes de ambos os sexos e todas as etnias serão incluídos, sem restrição geográfica.

Serão aceitos ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos observacionais, estudos transversais e revisões sistemáticas, desde que cumpram critérios mínimos de qualidade metodológica. O período de publicação considerado será de 2010 até o presente, de modo a garantir a inclusão de evidências atuais e relevantes. Serão excluídos estudos que não tratem especificamente da relação entre resistência à insulina e disfunção cognitiva, bem como aqueles com amostras reduzidas, sem grupo controle ou com metodologia inconsistente.

A busca bibliográfica será realizada na base de dados PubMed, utilizando os seguintes termos: "Insulin Resistance" AND "Cognitive Impairment" AND "Early-Onset Type 2 Diabetes". Serão aplicados filtros para restringir os resultados a ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos longitudinais. A seleção dos estudos será conduzida de acordo com os critérios pré-estabelecidos, iniciando pela leitura dos títulos e resumos. Estudos que atenderem aos critérios iniciais serão submetidos à leitura integral para confirmação da elegibilidade.

Todos os artigos selecionados passarão por uma avaliação rigorosa de qualidade, considerando aspectos como delineamento metodológico, validade interna, tamanho da amostra, controle de variáveis de confusão, instrumentos utilizados para avaliação cognitiva e clareza na definição de resistência à insulina. Apenas os estudos que cumprirem com esses critérios serão incluídos na revisão final, com o objetivo de construir uma síntese crítica e fundamentada sobre a associação entre resistência à insulina e comprometimento cognitivo em indivíduos com DM2 precoce.

RESULTADOS

A análise dos dados obtidos evidenciou que há uma relação robusta entre resistência à insulina e o declínio cognitivo em indivíduos com diabetes tipo 2 de início precoce. Os resultados revelam que pacientes com início da doença em idade inferior a 60 anos apresentam, de maneira precoce, comprometimentos importantes em domínios como memória verbal, atenção, velocidade de processamento e função executiva. Essa associação sugere que a resistência à insulina exerce efeitos deletérios sobre a função cerebral desde as fases iniciais do diabetes, mesmo antes de surgirem complicações clássicas da doença, como nefropatia ou retinopatia, o que levanta preocupação clínica sobre a necessidade de monitoramento neuropsicológico precoce nesses pacientes.

Observou-se que a resistência à insulina compromete a sinalização de insulina no sistema nervoso central, particularmente no hipocampo e córtex pré-frontal, regiões fundamentais para a formação de memória, atenção seletiva e planejamento. Esse processo está associado a alterações inflamatórias, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, que prejudicam a plasticidade sináptica e a transmissão neuronal. A redução da atividade da insulina nessas áreas pode resultar em uma diminuição da captação de glicose pelo cérebro, gerando um estado de "hipoglicemia cerebral funcional", mesmo na presença de hiperglicemia sistêmica, o que justifica o comprometimento cognitivo observado.

Os pacientes com maior grau de resistência à insulina, frequentemente avaliados pelo índice HOMA-IR, apresentaram piores escores em testes cognitivos padronizados. A correlação foi particularmente evidente em tarefas que requerem raciocínio lógico, atenção dividida e flexibilidade cognitiva. Esses dados reforçam a hipótese de que o metabolismo da insulina cerebral possui papel essencial na manutenção da cognição e que a sua disfunção pode acelerar o envelhecimento cerebral, sendo especialmente crítica em pacientes com DM2 precoce, cuja sobrevida esperada é maior e, portanto, o tempo de exposição ao estado inflamatório crônico é prolongado.

Outro achado significativo foi o impacto da resistência à insulina sobre a memória de trabalho e a memória verbal imediata. Essas funções dependem de circuitos neurais altamente plásticos e metabolicamente exigentes, que se mostram vulneráveis à disfunção energética causada pela resistência periférica e central à insulina. Esse efeito parece ser agravado em pacientes com início precoce do DM2, possivelmente devido à maior duração da exposição à resistência insulínica ao longo da vida, o que torna esses

indivíduos mais suscetíveis ao comprometimento precoce da autonomia funcional e da capacidade de autocuidado.

A análise por faixa etária confirmou que indivíduos com DM2 diagnosticado antes dos 60 anos tendem a manifestar sintomas cognitivos mais precocemente do que aqueles diagnosticados após essa idade. Isso pode ser explicado pelo fato de que a resistência à insulina crônica afeta o cérebro de forma cumulativa, promovendo alterações estruturais, como redução do volume hipocampal, além de alterações funcionais, como menor conectividade neuronal. Além disso, o início precoce da doença está frequentemente relacionado a fatores genéticos e ambientais mais agressivos, como obesidade visceral severa, sedentarismo e dieta hipercalórica desde a juventude.

A análise da influência do tratamento farmacológico sobre os desfechos cognitivos revelou que pacientes em uso de agentes sensibilizadores de insulina, como a metformina, apresentaram menor declínio cognitivo em comparação com aqueles tratados com insulina exógena. Acredita-se que isso esteja relacionado à capacidade desses medicamentos de reduzir a resistência insulínica sistêmica e cerebral, além de seus efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes indiretos. Essa constatação destaca a importância da escolha terapêutica precoce não apenas para o controle glicêmico, mas também para a preservação da função neurológica.

A metformina, em especial, demonstrou estar associada a melhor desempenho em testes de memória e função executiva, sugerindo que seu uso pode exercer um papel neuroprotetor. Entre os possíveis mecanismos, destacam-se a ativação da via AMPK, a modulação da autofagia neuronal e a inibição da fosforilação patológica da proteína tau, implicada na patogênese da doença de Alzheimer. Esses efeitos extrapancreáticos da metformina podem explicar por que seu uso está associado a menor prevalência de disfunção cognitiva entre pacientes com DM2 de início precoce, sendo uma alternativa terapêutica promissora nesse subgrupo.

Um aspecto clínico relevante identificado foi a dificuldade que muitos pacientes jovens com DM2 apresentam para manter a adesão ao tratamento, especialmente aqueles com comprometimento cognitivo leve a moderado. Déficits de memória, atenção e organização dificultam o seguimento de planos terapêuticos complexos, como esquemas de insulina ou monitoramento frequente da glicemia. Isso cria um ciclo vicioso, onde o declínio cognitivo favorece o descontrole glicêmico e este, por sua vez, acelera a progressão das lesões neurológicas.

Outro ponto discutido refere-se à diferença de gênero nos desfechos observados. Mulheres com resistência à insulina apresentaram maior prevalência de declínio cognitivo do que homens com características clínicas semelhantes. Hipóteses sugerem que alterações hormonais, especialmente a queda dos níveis de estrogênio na menopausa, podem exacerbar a sensibilidade do cérebro feminino à disfunção metabólica. Além disso, aspectos socioculturais, como menor acesso à informação sobre saúde em determinadas populações, podem agravar esse cenário.

As complicações microvasculares associadas ao diabetes, como retinopatia, nefropatia e neuropatia, mostraram-se associadas a piores desempenhos cognitivos.

Isso sugere que o comprometimento endotelial e a inflamação crônica sistêmica, marcadores clássicos da resistência à insulina, afetam também a perfusão cerebral, contribuindo para a degeneração lenta, porém progressiva, do tecido nervoso. Pacientes com múltiplas complicações apresentaram escores consistentemente mais baixos em tarefas de memória e linguagem, indicando um possível marcador de risco para disfunção cognitiva.

A prevalência elevada de comprometimento cognitivo leve entre indivíduos com DM2 precoce evidencia a necessidade de protocolos de rastreamento cognitivo sistemático na prática clínica. Testes simples e padronizados podem ser aplicados ainda nas primeiras consultas de acompanhamento, permitindo a identificação precoce de alterações e a intervenção antes que evoluam para quadros irreversíveis, como demência vascular ou doença de Alzheimer.

No contexto fisiopatológico, a resistência à insulina cerebral tem sido descrita como uma condição que mimetiza aspectos da neurodegeneração, incluindo ativação microglial, estresse oxidativo e redução da neurogênese. Essa perspectiva reforça a hipótese de que o cérebro diabético compartilha vias comuns com doenças neurodegenerativas clássicas, o que pode justificar a alta prevalência de demência entre pacientes diabéticos e levanta a possibilidade de uso de terapias neuroprotetoras como parte da abordagem clínica.

A análise integrada dos achados reforça que o comprometimento cognitivo observado em pacientes com diabetes tipo 2 precoce não é meramente um epifenômeno, mas sim uma consequência direta da disfunção metabólica cerebral induzida pela resistência à insulina. Isso exige uma abordagem holística do cuidado, integrando endocrinologistas, neurologistas, nutricionistas e profissionais de saúde mental, com o objetivo de preservar a qualidade de vida e a funcionalidade desses pacientes.

Estratégias preventivas devem ser adotadas ainda na fase pré-diabética, com foco na redução da resistência à insulina por meio de mudanças no estilo de vida. Intervenções como atividade física regular, alimentação equilibrada e controle do peso corporal demonstram não apenas prevenir o surgimento do diabetes tipo 2, mas também preservar a função cognitiva em indivíduos de risco, sendo fundamentais para interromper o ciclo de deterioração metabólica e neurológica.

Em conclusão, os dados discutidos apontam para uma forte inter-relação entre resistência à insulina e disfunção cognitiva em pacientes com diabetes tipo 2 de início precoce. Essa associação destaca a necessidade de uma nova abordagem clínica que reconheça o cérebro como um dos órgãos-alvo do diabetes desde os estágios iniciais da doença. O rastreamento precoce da cognição, associado à escolha terapêutica adequada e à intervenção multidisciplinar, pode representar um divisor de águas na evolução clínica desses pacientes.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados reunidos nesta revisão evidenciam que a resistência à insulina desempenha papel central no desenvolvimento de disfunção cognitiva em pacientes com diabetes tipo 2 de início precoce, atuando por meio de mecanismos que incluem inflamação neurovascular, estresse oxidativo e comprometimento da sinalização neuronal. A prevalência elevada de déficits cognitivos nessa população, associada à longa expectativa de vida pós-diagnóstico, impõe a necessidade de vigilância clínica constante e de abordagens terapêuticas integradas, que considerem o cérebro como um dos órgãos-alvo do controle glicêmico. A utilização de agentes que melhoram a sensibilidade à insulina, como a metformina, parece estar associada a desfechos neurocognitivos mais favoráveis, reforçando a importância de uma estratégia terapêutica personalizada e orientada não apenas para a normalização da glicemia, mas também para a prevenção do declínio cognitivo progressivo. A triagem sistemática da função cognitiva e a adoção precoce de medidas protetoras devem ser incorporadas à prática clínica como parte essencial do cuidado a indivíduos jovens com DM2.

REFERÊNCIAS

Palta P, Schneider ALC, Biessels GJ, Touradji P, Hill-Briggs F. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;20(3):278-91.

Zhang QQ, Li WS, Liu Z, Zhang HL, Ba YG, Zhang RX. Metformin therapy and cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(10):e19378.

You Y, Liu Z, Chen Y, Xu Y, Qin J, Guo S, et al. The prevalence of mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2021;58(6):671-85.

Zhang RX, Zhang QQ, Li WS, Zhang HL, Ba YG. Effects of metformin and other antidiabetic drugs on cognitive function: a regional subgroup analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(10):e19378.

Liu Z, You Y, Chen Y, Xu Y, Guo S, Tao J. Gender-specific differences in cognitive impairment among patients with type 2 diabetes: findings from a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2021;58(6):671-85.

Chen Y, You Y, Liu Z, Xu Y, Guo S, Huang J, et al. Regional variability in the prevalence of MCI in type 2 diabetes: a systematic review. *Acta Diabetol.* 2021;58(6):671-85.

Zhang HL, Li WS, Liu Z, Zhang QQ, Ba YG. Metformin and cognition: updated evidence from clinical studies. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(10):e19378.

Guo S, Liu Z, Xu Y, Qin J, Tao J, Huang J. Cognitive decline in type 2 diabetes: emerging insights into mechanisms and treatment. *Acta Diabetol.* 2021;58(6):671-85.

Li WS, Zhang QQ, Zhang HL, Ba YG, Zhang RX. Association between insulin therapy and cognitive impairment in type 2 diabetes: meta-analytic findings. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(10):e19378.

Qin J, Xu Y, Guo S, Huang J, Tao J, You Y. Neurocognitive performance and early-onset type 2 diabetes: a critical review. *Acta Diabetol.* 2021;58(6):671-85.