



Controle glicêmico e risco de Alzheimer em idosos com diabetes tipo 2: uma revisão sistemática

Ana Luiza Moreira Barbosa Ribeiro¹; Arthur Terreço Miclos Mocó²; Fernando César Ribeiro de Lucena³; Heloísa Rocha Oliveira⁴; Maria Eduarda Ribeiro de Oliveira⁵; Sallate Rodrigues Lima⁶; Vitória Oliveira Santana⁷; Érica Eugênio Lourenço Gontijo⁸.

Como Citar:

RIBEIRO, Ana Luiza Moreira Barbosa; MOCÓ, Arthur Terreço Miclos; LUCENA, Fernando César Ribeiro de; OLIVEIRA, Heloísa Rocha; OLIVEIRA, Maria Eduarda Ribeiro de, LIMA, Sallate Rodrigues; et al. Controle glicêmico e risco de Alzheimer em idosos com diabetes tipo 2: uma revisão sistemática. Revista Sociedade Científica, vol. 8, n. 1, p. 1653-1673, 2025. <https://doi.org/10.61411/rsc2025107018>

DOI: 10.61411/rsc2025107018

Área do conhecimento:

Medicina

Sub-área:

Neurologia

Palavras-chaves:

Doença de Alzheimer;
Diabetes Mellitus tipo 2; Declínio cognitivo; Resistência à insulina; Biomarcadores neurodegenerativos.

Publicado: 28 de agosto de 2025.

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva que compromete funções cognitivas e está sendo crescentemente associada a distúrbios metabólicos como o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Esta revisão sistemática objetiva avaliar, em idosos com DM2, se o controle rigoroso da glicemia reduz o risco de declínio cognitivo e DA em comparação à ausência de intervenções. A metodologia seguiu os critérios PRISMA e modelo PICO, com busca nas bases PubMed, ScienceDirect e Cochrane Library, entre 2022 e 2025. Foram incluídos apenas estudos clínicos originais com delineamento quantitativo. Após triagem de 485 artigos, 4 atenderam aos critérios de elegibilidade e compuseram a amostra. Os resultados indicam que intervenções como empagliflozina, NE3107 e ativadores metabólicos combinados demonstraram melhora em marcadores cognitivos e neurodegenerativos, além da redução de biomarcadores inflamatórios e disfunções mitocondriais. No entanto, a ausência de meta-análise, o número reduzido de estudos incluídos e o risco metodológico elevado em parte das publicações limitam a força das evidências. Conclui-se que há indícios promissores de que o controle glicêmico impacta positivamente na prevenção da DA em diabéticos tipo 2, embora sejam necessá

¹Universidade de Gurupi (UnirG), Gurupi, Brasil. Email: [✉](#)

²Universidade de Gurupi (UnirG), Gurupi, Brasil. Email: [✉](#)

³Universidade de Gurupi (UnirG), Gurupi, Brasil. Email: [✉](#)

⁴Universidade de Gurupi (UnirG), Gurupi, Brasil. Email: [✉](#)

⁵Universidade de Gurupi (UnirG), Gurupi, Brasil. Email: [✉](#)

⁶Universidade de Gurupi (UnirG), Gurupi, Brasil. Email: [✉](#)

⁷Universidade de Gurupi (UnirG), Gurupi, Brasil. Email: [✉](#)

⁸Universidade de Gurupi (UnirG), Gurupi, Brasil. Email: [✉](#)



rios estudos com maior rigor metodológico, amostras mais robustas e análise quantitativa formalizada para consolidação desses achados.

Glycemic Control and Alzheimer's Risk in Older Adults with Type 2 Diabetes: A Systematic Review

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is a progressive neurodegenerative condition that impairs cognitive functions and is increasingly being linked to metabolic disorders such as type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). This systematic review aims to assess whether strict glycemic control in elderly individuals with T2DM reduces the risk of cognitive decline and AD compared to the absence of interventions. The methodology followed PRISMA guidelines and the PICO framework, with a literature search conducted in PubMed, ScienceDirect, and Cochrane Library databases, covering the period from 2022 to 2025. Only original clinical studies with a quantitative design were included. Out of 485 initial articles, 4 met the eligibility criteria and were selected for analysis. The results suggest that interventions such as empagliflozin, NE3107, and combined metabolic activators improved cognitive and neurodegenerative markers, in addition to reducing inflammatory biomarkers and mitochondrial dysfunction. However, the lack of meta-analysis, the small number of included studies, and the high methodological risk in some publications limit the strength of the evidence. It is concluded that there are promising indications that glycemic control may positively impact the prevention of AD in individuals with T2DM, although further studies with greater methodological rigor, larger sample sizes, and formal quantitative analyses are needed to strengthen these findings.

Keywords: Alzheimer's disease; Type 2 diabetes mellitus; Cognitive decline; Insulin resistance; Neurodegenerative biomarkers.



1. Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva, caracterizada por disfunção sináptica, perda neuronal, acúmulo de proteínas anormais (como beta-amiloide e tau fosforilada) e deterioração cognitiva [1.]. Trata-se de uma das mais importantes causas de demência entre idosos no mundo, comprometendo significativamente a autonomia, bem-estar e sobrecarregando os sistemas de saúde e os cuidadores [3.,4.]. Evidências recentes destacam que o Alzheimer não se limita a distúrbios exclusivamente neurobiológicos, mas pode estar intimamente associada a distúrbios metabólicos sistêmicos, como o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) [2.,4.].

O DM2 é uma condição metabólica crônica que leva a desregulação da glicose sanguínea, muitas vezes levando à resistência à insulina, inflamação crônica levando a uma falha mitocondrial leve – alterações que também estão presentes na patogênese da Doença de Alzheimer [4.,6.]. Pesquisas demonstram que pacientes com DM2 apresentam elevada chance de apresentar demência, incluindo DA, quando comparados à população sem diabetes [1.,2.,3.]. Essa relação é explicada, em parte, pela sobreposição de mecanismos patológicos, como desequilíbrio oxidativo, comprometimento da sinalização do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), hipometabolismo cerebral de glicose e danos vasculares cerebrais [5.].

Com base nesses achados, tem crescido a disposição de pesquisar abordagens terapêuticas que atuem sobre o metabolismo como meio de prevenir ou adiar a progressão da neurodegeneração [6.]. Intervenções medicamentosas como a utilização de empagliflozina, um inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), demonstraram efeitos promissores ao promover alterações benéficas no metabolismo cerebral, aumentar vias de sinalização insulínica e diminuindo a excitotoxicidade glutamatérgica, sugerindo um efeito neuroprotetor potencial mesmo na população não diabéticos [5.].



Além disso, estudos recentes com ativadores metabólicos combinados e agentes anti-inflamatórios indicam que essas substâncias podem atuar melhorando a cognição, reduzir biomarcadores inflamatórios e promover recuperação da atividade mitocondrial em indivíduos com DA [8.]. Ainda assim, permanece a dúvida sobre o real impacto de um controle rigoroso da glicemia, através de intervenções comportamentais ou farmacológicas em comparação à ausência de tratamento ou à manutenção de um controle subótimo, no tocante à prevenção da DA e à preservação das funções cognitivas em idosos com DM2 [1.].

Diante do exposto, essa pesquisa objetiva a realização uma revisão sistemática para responder à seguinte pergunta: em indivíduos idosos acometidos com diabetes tipo 2, como o controle rigoroso dos níveis glicêmicos se compara à não realização de intervenções em conformidade à incidência de demência tipo Alzheimer e à deterioração cognitiva. Busca-se, com isso, fornecer subsídios teóricos e clínicos que fundamentam táticas de prevenção da demência, especialmente voltadas para grupos de risco metabólico.

2. Metodologia

Esta revisão sistemática foi conduzida com base em etapas metodológicas previamente definidas, seguindo rigor técnico e critérios estabelecidos para garantir a qualidade da análise. Dessa forma, a etapa inicial dessa pesquisa consistiu na definição da questão de pesquisa, realizada utilizando um modelo de pergunta estruturada PICO (acrônimo para P: população/pacientes; I: intervenção; C: comparação/controle; O: desfecho/outcome).

A estratégia PICO guiou a definição da população, a intervenção a ser estudada, bem como do grupo de comparação e do objetivo principal da revisão. Após a definição, os descritores foram consultados e selecionados no DeCS/ MeSH (Descritores em Ciências da Saúde). Os termos escolhidos para a procura foram: “aged or Diabetes



Mellitus, Type 2”, “glycemic control or blood glucose self-monitoring or glycemic index” e “Alzheimer Disease”.

2.1. Critérios de elegibilidade

Este trabalho incluiu os estudos que satisfizeram os requisitos de elegibilidade, com base nas perguntas elaboradas e refinadas segundo os parâmetros do modelo PICO definidos pelos autores Quadro 1.

Quadro 1: Critérios de PICO

P (população/pacientes)	Adults with Type 2 Diabetes
I (intervenção)	Glycemic control or blood Glucose Self- Monitoring or Glycemic Index
C (controle)	Lack of glycemic control
O (desfecho)	Alzheimer Disease

2.2. Desenho e registro do protocolo

Essa pesquisa foi conduzida levando em consideração as diretrizes estabelecidas pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para revisão da literatura sistemática e meta-análises. Outrossim, o protocolo da revisão encontra-se devidamente registrado na plataforma PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews). O projeto foi submetido a um registro de protocolo ou um “registro prospectivo” na plataforma, com a intenção de prevenção em caso de duplicidade de estudos, bem como viabilizar a análise comparativa entre o protocolo e a revisão sistemática já concluída. O projeto foi registrado em 13/03/2025 — ID CRD420251010864. Nesse óbice, é necessário ponderar que tal revisão sistemática não possui fonte de financiamento.

2.3. Fontes de informação e táticas de busca



Após realização de registro do protocolo do projeto de estudo, estabeleceu-se a investigação de pesquisas científicas divulgadas a respeito dessa temática. Dentre as bases de dados disponíveis, três foram escolhidas para a pesquisa de artigos, sendo estas: PubMed (Public Medline or Publisher Medline), ScienceDirect e Cochrane Library. Os operadores booleanos “AND” e “OR” colaboraram na pesquisa, como um meio de estratégia estruturada e aprimorada de pesquisa específica para cada base apresentada no Quadro 2.

Quadro 2: Estratégias de seleção

PubMed
(((((((((((Idoso[Título/Resumo]) OR (Idoso[Termos MeSH])) OR (Diabetes Mellitus Tipo 2[Título/Resumo])) OR (Diabetes Mellitus Tipo 2[Termos MeSH])) OR (Controle Glicêmico[Título/Resumo])) OR (Controle Glicêmico[Termos MeSH])) OR (Automonitoramento da Glicose no Sangue[Título/Resumo])) OR (Automonitoramento da Glicose no Sangue[Termos do MeSH])) OR (Índice Glicêmico[Título/Resumo])) OR (Índice Glicêmico[Termos do MeSH])) AND (Doença de Alzheimer[Título/Resumo])) OR (Doença de Alzheimer[Termos do MeSH]))
ScienceDirect
Aged OR Diabetes Mellitus, Type 2 AND Glycemic Control OR Blood Glucose Self-Monitoring OR Glycemic Index AND Alzheimer Disease
Cochrane Library
Aged OR Diabetes Mellitus, Type 2 AND Glycemic Control OR Blood Glucose Self-Monitoring OR Glycemic Index AND Alzheimer Disease

Fonte: Autores (2025)

2.4. Seleção da pesquisa

A seleção dos artigos foi executada no software “Rayyan” (<https://rayyan.qcri.org>) da seguinte maneira: dois avaliadores trabalharam no formato individual, em duplo-cego, utilizando o PICO para analisar o título, o resumo e, se essencial, o texto completo. As divergências entre os avaliadores foram solucionadas por um revisor adicional.



2.5. Processo de extração de dados

As pesquisas escolhidas nos bancos de dados foram estruturadas em duas tabelas separadas: uma para inclusão e outra para exclusão.

Na tabela de exclusão, as colunas foram divididas em: título, periódico, autor e razão da exclusão. Na tabela onde inclui os artigos selecionados, a divisão das colunas consistiu em: referência, tipo de estudo, intervenção, população, desfechos principais e resultados. Somado a ambas as tabelas, foram elaboradas mais duas tabelas, de sumarização e características dos artigos, de maneira a facilitar a organização e compreensão do estudo.

2.6. Critérios de inclusão

Os estudos incluídos na pesquisa foram aqueles divulgados entre o período de 2022 (dois mil e vinte e dois) a 2025 (dois mil e vinte e cinco) que tratavam a respeito desse tema debatida no presente estudo: “Glycemic Control and Alzheimer's Risk in Older Adults with Type 2 Diabetes”. Os parâmetros para a inclusão foram: artigos traduzidos para o português disponibilizados na íntegra gratuitamente pelas plataformas, relevância do tema, tipo de publicação, dentre outros. Nesse contexto, a busca foi delimitada pelas seguintes áreas do conhecimento: Pesquisas sobre Ciências Sociais, Medicina e Odontologia, Relatórios de Células e Jornal de Ligas e Compostos.

2.7. Critérios de rejeição

Posteriormente a fase inicial de coleta, os resultados foram submetidos a uma etapa de refinamento, onde ocorreu a exclusão dos seguintes artigos: revisões sistemáticas, revisões de literatura, dissertações de mestrado, teses de doutorado, capítulos de livros, resumos, pesquisas publicadas em idiomas distintos do estabelecido, estudos com acesso restrito mediante pagamento e aqueles considerados irrelevantes

para o tema da pesquisa. A seleção final contemplou exclusivamente estudos classificados como estudos clínicos e modelo estatístico multivariado Figura 1.

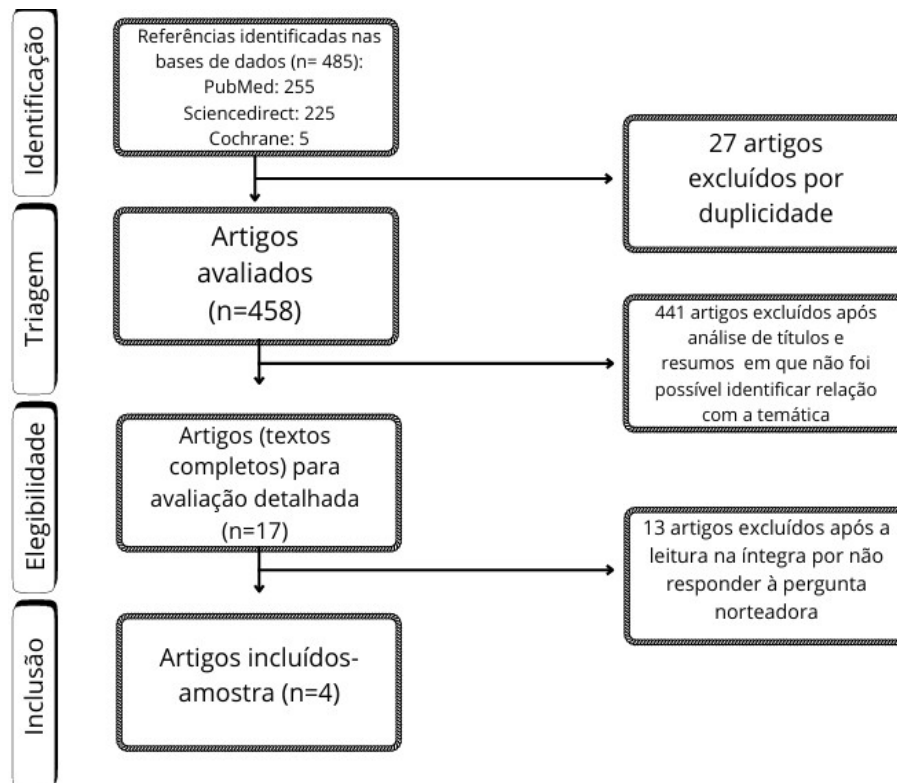


Figura 1: Fluxograma de revisão sistemática.

2.8. Risco de viés dos artigos incluídos

A análise de viés dos artigos escolhidos para a composição deste estudo foi elaborada através dos questionários da “NHLBI - National Heart, Lung and Blood Institute”. É essencial destacar que não foi possível a produção da meta-análise, haja vista que nem todas as pesquisas incluídas apresentaram as estimativas de efeito e suas variâncias.



2.9. Síntese e análise dos dados

A avaliação dos artigos foi descrita de forma narrativa, bem como os resultados foram estruturados em tabelas que colaboraram para a sistematização e visualização dos dados de maneira eficaz.

3. Desenvolvimento e discussão

3.1. Resultados

Esta revisão sistemática identificou nos bancos de dados 485 artigos. Após a eliminação de 27 duplicatas, restaram 458 estudos para seleção inicial. A investigação dos títulos e resumos resultou na eliminação de 441 artigos, por não apresentar relação clara com a temática da revisão. Os 17 artigos remanescentes foram avaliados integralmente, sendo que 13 deles foram excluídos por não responderem adequadamente à pergunta norteadora da pesquisa. Dessa forma, apenas 4 estudos atenderam a todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos na amostra final para análise qualitativa.

A Doença de Alzheimer (DA) e a doença do diabetes mellitus, especialmente o tipo 2 (DM2), compartilham diversos mecanismos fisiopatológicos, o que tem levado a uma crescente atenção para sua inter-relação. Sinais clínicos e epidemiológicas demonstram que indivíduos com DM2 apresentam elevadas chances de apresentar declínio cognitivo leve (CCL) e demência, incluindo a DA Sugestão. Estudos sugerem que essa associação pode ser explicada por fatores como resistência cerebral, inflamação crônica de baixo nível, desequilíbrio oxidativo e miopatia mitocondrial, todos processos que também desempenham papéis centrais na patogênica da DA. A resistência à insulina no sistema nervoso central, por exemplo, compromete a sinalização trófica necessária para a sobrevivência e função neuronal, favorecendo o acúmulo de proteínas tóxicas como a beta-amiloide e a tau fosforilada. Ademais, a

hiperglicemia crônica e os episódios de hipoglicemia, comuns em indivíduos com DM2, podem causar danos vasculares cerebrais e disfunção sináptica, acelerando o declínio cognitivo. Dessa forma, a DA tem sido, por vezes, referida como “diabetes tipo 3” em função dessas semelhanças metabólicas, e estratégias terapêuticas que visam melhorar a sensibilidade à insulina ou corrigir disfunções energéticas têm sido exploradas como alternativas promissoras na prevenção e no tratamento da neurodegeneração associada ao Alzheimer, conforme o Quadro 3.

Quadro 3: Quadro de sumarização dos artigos

Autor/Ano	Objetivo	Protocolo de Intervenção	Risco de Viés	Desfecho 1	Desfecho 2	Conclusão
Avgerinos et al., 2022 (Cells, 11, 3372)	Investigar as alterações metabólicas induzidas na periferia pela administração oral de empaglifozina em pessoas com 55 anos ou mais que não tinham DM2	Ensaio clínico de braço único com 14 dias de administração oral de empaglifozina (25 mg/dia em jejum matinal), conduzido com adultos ≥ 55 anos não diabéticos, visando avaliar efeitos agudos (1 ^a dose) e crônicos (14 ^a dose) da medicação.	Alto Risco	Alteração do nível sérico de β -hidroxibutirato (BHB)	Alterações de metabólitos/hormônios, como glicose plasmática, ácidos graxos não esterificados (AGNEs) séricos, acetoacetato sérico (AcAc), insulina plasmática e HOMA-IR calculado em jejum pela fórmula ((Insulina \times glicose)/405), IGF-1 e glucagon	Os resultados deste estudo confirmam o efeito catagênico da empaglifozina e sugerem potenciais efeitos neuroprotetores, possivelmente mediados pela ativação da via de sinalização da insulina e pela modulação de biomarcadores neuronais como o IGF-1R.
Yulug et al., 2023 (Transl. Neurodegener., 12:4)	Avaliar as diferenças clínicas na cognição de indivíduos que receberam tratamento de doze semanas com suplementação de cofatores metabólicos ou placebo	Estudo de fase 2, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, com 69 pacientes com Doença de Alzheimer leve a moderada, divididos aleatoriamente em grupo ativadores metabólicos combinados (47 pacientes) e grupo placebo (22 pacientes), avaliados nos dias 0, 28 e 84, para testar o efeito dos ativadores metabólicos combinados sobre a função cognitiva, atividades da vida diária e variáveis clínicas.	Risco Moderado	Avaliar a eficácia do ativadores metabólicos combinados na função cognitiva e na capacidade funcional dos participantes, comparando os escores antes e após o tratamento entre os grupos ativadores metabólicos combinados e placebo.	Avaliar o efeito dos ativadores metabólicos combinados sobre marcadores bioquímicos, especificamente os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e ácido úrico, ao longo de 84 dias de tratamento.	O estudo clínico de fase 2 sugeriu que a administração oral de ativadores metabólicos combinados melhora as alterações metabólicas em pacientes com Doença de Alzheimer e que os ativadores metabólicos combinados são seguros e bem tolerados, sem grandes preocupações de segurança identificadas
Ding et al., 2024 (DMSO)	Desenvolver e validar um modelo de pontuação de risco multivariável para identificar comprometimento cognitivo leve (CCL) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2).	Estudo transversal com 1256 pacientes internados com DM2 (idade média 57,5 \pm 11,2 anos), conduzido em hospital terciário na China, com diagnóstico de Declínio cognitivo leve baseado na pontuação MoCA (19–25).	Alto Risco	Presença de Declínio cognitivo em pacientes com DM2, diagnosticado com base em critérios clínicos (inclusive MoCA entre 19–25)	Performance do escore (AUC/calibração), estratificação de risco, validade	O presente estudo desenvolveu um escore de risco de DCL específico para diabetes que pode ser usado como uma ferramenta de pré- triagem simples, rápida e econômica para DCL no tratamento clínico diário do diabetes, para estimar o risco individual de DCL e conduzir a estratificação de risco.
Haroon et al., 2024 (Medicine)	Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do NE3107 em indivíduos com DA provável leve a moderada (incluindo indivíduos A β ⁺ e A β ⁻)	Ensaio Randomizado de Fase 3, controlado por placebo, com NE3107 em sujeitos com doença de alzheimer provável leve a moderada	Alto Risco	A mudança da linha de base até a semana 30 na Soma de Caixas de Classificação Clínica de Demência (CDR-SB)	Subescala Cognitiva 12 da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS-Cog12) e a Impressão Global Clínica de Mudança do Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer (ACCS-CGIC), avaliações neuropsicológicas adicionais e medidas de controle glicêmico	Utilizando avaliações bem estabelecidas da função neuropsicológica e uma variedade de parâmetros metabólicos, este estudo visa estabelecer a potencial eficácia terapêutica, as melhorias cognitivas e o perfil de segurança associados ao tratamento com NE3107 em pacientes com DA leve a moderada



O quadro de características da revisão sistemática descreve os principais elementos que definem a metodologia e a abordagem adotadas na revisão. Incluindo a definição clara da questão de pesquisa, as normas de inclusão e exclusão das pesquisas, os bancos de dados utilizadas para o rastreamento da literatura, a triagem dos estudos, e a forma como a qualidade dos estudos selecionados é avaliada. Diante disso, a tabela também abrange as formas de síntese dos dados e as estratégias para lidar com a heterogeneidade entre os estudos, conforme o que está exposto no Quadro 4 abaixo.

Quadro 4: Quadro de sumarização dos artigos

Estudo	Tipo de Estudo	Data do		Contexto	N público/características	Principal Característica
		Recebimento do Manuscrito	País			
Avgerinos et al., 2022 (Cells, 11, 3372)	Ensaio clínico piloto	10 de setembro de 2022	Estados Unidos	Instituto Nacional sobre o Envelhecimento (Baltimore, EUA)	20 Pacientes com 55 anos ou mais	Homens ou mulheres não diabéticos com 55 anos ou mais
Yulug et al., 2023 (Transl. Neurodegener., 12:4)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado (fase II)	24 de outubro de 2022	Turquia	Faculdade de Medicina da Universidade Alanya Alaaddin Keykubat (Antalya, Turquia) e Faculdade de Medicina da Universidade Medipal de Istambul (Istambul, Turquia).	60 pacientes com mais de 50 anos	Pacientes com mais de 50 anos diagnosticados com Doença de Alzheimer leve ou moderada
Ding et al., 2024 (DMSO)	Estudo observacional transversal com validação externa	5 de novembro de 2023	China	Departamento de Endocrinologia do Hospital Nanjing Drum Tower (China)	1256 pacientes internados de 46 a 68 anos	1256 pacientes internados (idade: 57,5 ± 11,2 anos) com DM2 em um hospital terciário na China
Haroon et al., 2024 (Medicine)	Ensaio Clínico Randomizado de Fase 3, controlado por placebo, duplo-cego	30 de outubro de 2023	Estados Unidos	BioVie Inc. - Carson City (Estados Unidos), Departamento de Bioestatística, Escola de Saúde Pública Harvard T.H. Chan - Boston (Estados Unidos), Divisão de Endocrinologia, Diabetes e Hipertensão, Hospital Brigham and Women's, Escola Médica Harvard - Boston (Estados Unidos)	Indivíduos com idades entre 60 e 85 anos	Pacientes, com idades entre 60 e 85 anos, com DA provável leve a moderada

Os artigos pesquisados abordam intervenções que, de modo convergente, atuam sobre mecanismos metabólicos e inflamatórios comuns às duas condições. O estudo com o fármaco NE3107 mostrou que a modulação da neuroinflamação e da resistência à ação da insulina através de um agente anti-inflamatório seletivo resultou em melhora significativa de escores cognitivos e biomarcadores da DA, reforçando a hipótese de que o processo inflamatório e a disfunção na sinalização da insulina estão implicados na



neurodegeneração. De forma complementar, o ensaio com empagliflozina, um inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2), mostrou que a indução de cetose e a ativação da via IGF-1/insulina em neurônios associadas à diminuição das concentrações cerebrais de glutamato e potenciais efeitos neuroprotetores mesmo em indivíduos não diabéticos. Já o estudo que desenvolveu e validou uma pontuação de risco para CCL em indivíduos portadores de DM2 evidenciou que variáveis metabólicas como HbA1c e hipoglicemia grave são preditores importantes de deterioração cognitiva, destacando a vulnerabilidade dessa população à DA. Por fim, o ensaio clínico com ativadores metabólicos combinados (CMA) mostrou melhora expressiva na cognição de pacientes com DA após a suplementação de compostos que atuam diretamente na bioenergética mitocondrial, no metabolismo antioxidante e na redução do estresse oxidativo, todos eles também comprometidos no contexto do DM2. Assim, os quatro estudos convergem para uma perspectiva integrada na qual a DA e o DM2 compartilham alvos terapêuticos comuns, e intervenções metabólicas e anti-inflamatórias despontam como estratégias promissoras para o manejo da neurodegeneração associada.

O “Estudo aberto de fase 2 sobre o anti-inflamatório NE3107 em indivíduos com demência” avaliou a utilização do NE3107, uma molécula anti-inflamatória e sensibilizadora à insulina, utilizada por via oral a 23 indivíduos com CCL ou comprometimento cognitivo durante um trimestre. Os resultados revelaram melhorias significativas nos escores cognitivos (ADAS-Cog11, CDR, QDRS, ADCOMS e GRC), redução nos índices de tau fosforilada no líquido e correlação positiva entre a redução do TNF- α e a melhora cognitiva. Esses achados reforçam a ação da neuroinflamação e da insulino - resistência na fisiologia patológica da DA. Em outra pesquisa, chamada “Empagliflozina induz cetose, aumenta a sinalização dos receptores IGF-1/insulina em neurônios e reduz o neurotransmissor excitatório glutamato no cérebro de não diabéticos”, foram investigados os resultados da empagliflozina em adultos não



diabéticos com 55 anos ou mais, submetidos a 14 dias de tratamento. Houve elevação dos níveis de β -hidroxibutirato, ativação de biomarcadores da via IGF-1/insulina em vesículas extracelulares de origem neuronal, e redução das concentrações cerebrais de glutamato mensuradas por espectroscopia de ressonância magnética. Tais mudanças sugerem um efeito neuroprotetor, possivelmente mediado por cetose, modulação da excitotoxicidade e sinalização trófica neuronal.

Um terceiro estudo, de base transversal, denominado “Desenvolvimento e validação de uma pontuação de risco para identificar leve declínio cognitivo em pacientes com DM tipo 2: uma abordagem cognitiva prática na China” propôs e validou um escore de risco multivariado para identificar CCL em adultos com DM tipo 2. A pesquisa foi feita com um total de 1.256 indivíduos hospitalizados, utilizando variáveis como idade, escolaridade, HbA1c, histórico de hipoglicemia grave e doença microvascular. O modelo demonstrou boa acurácia, com AUCs de 0,751 no conjunto de derivação e 0,776 no de validação, indicando sua possível utilização como ferramenta prática de diagnóstico inicial de comprometimento cognitivo em diabéticos. Por fim, um estudo clínico fase 2, randomizado, de nome “Ativadores metabólicos combinados melhoram funções cognitivas em indivíduos acometidos pelo Alzheimer: ensaio clínico fase 2, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo”, investigou o uso de ativadores metabólicos combinados (CMA) em pacientes com DA leve a moderada. A intervenção consistiu na administração diária de L-serina, nicotinamida ribosídeo, N-acetil-L-cisteína e L-carnitina por 84 dias. Observou-se uma diminuição considerável de 29% no escore ADAS-Cog, além de melhorias estruturais em neuroimagem (volume hipocampal e espessura cortical) e elevação de marcadores relacionados à função mitocondrial e metabolismo antioxidante, como NAD⁺ e glutatona.

A análise de viés do estudo refere-se à possibilidade de distorção nos desfechos e desdobramentos devido a falhas no desenvolvimento de coleta, seleção e avaliação dos estudos incluídos. Esse viés pode surgir de várias fontes, como a inclusão seletiva de



estudos, onde apenas pesquisas com resultados favoráveis são consideradas, além de outros fatores. Ademais, foi crucial a elaboração da tabela para melhor desenvolvimento do artigo, minimizando riscos e aumentando assim a rigor metodológico dos estudos selecionados. Posteriormente à passagem pelo questionário da NHLBI, já citado na metodologia, três artigos foram classificados como alto risco de viés e o outro com moderado risco de viés Figura 2.



Artigos

Questões	1	2	3	4
1	Verde	Verde	Verde	Verde
2	Verde	Verde	Verde	Verde
3	Verde	Verde	Verde	Vermelho
4	Amarelo	Verde	Verde	Amarelo
5	Vermelho	Amarelo	Vermelho	Vermelho
6	Verde	Verde	Vermelho	Verde
7	Verde	Verde	Vermelho	Verde
8	Amarelo	Verde	Verde	Amarelo
9	Verde	Verde	Verde	Verde
10	Verde	Amarelo	Vermelho	Verde
11	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho
12	Vermelho	Verde	Vermelho	Amarelo
13	Verde	Verde	Amarelo	
14	Verde	Verde	Verde	
Viés Global	Vermelho	Amarelo	Vermelho	Vermelho

1. Empaglifozina Induz Cetose, aumenta receptores IGF-1/Insulina e a Via Canônica de Sinalização da Insulina em neurônios, e diminui o neurotransmissor excitatório Glutamato no Cérebro de não-diabéticos.
2. Ativadores metabólicos combinados melhoram as funções cognitivas em indivíduos diagnosticados com Alzheimer: um ensaio de fase II randomizado, duplo cego e controlado por placebo.
3. Desenvolvimento e Validação de uma Pontuação de Risco para Comprometimento cognitivo leve em indivíduos com Diabetes tipo 2 na China: uma abordagem cognitiva prática Ferramenta de pré-triagem.
4. Um estudo aberto de fase 2 de anti-inflamatórios NE3107 em pacientes com demências.

Figura 2: Risco de viés

Legenda: Não Sim Moderado Não se Aplica



No conjunto, as pesquisas selecionadas destacam a relevância da modulação inflamatória, metabólica e trófica como alvos terapêuticos promissores para intervenções precoces na DA e CCL, oferecendo perspectivas complementares ao modelo tradicional centrado em proteínas amiloide e tau.

3.2. Elaboração e análise

Esta revisão sistemática teve como objetivo analisar a relação entre o controle glicêmico e a vulnerabilidade à Doença de Alzheimer (DA) em adultos diagnosticados com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). A contar da análise dos quatro estudos elegíveis incluídos na pesquisa, verificou-se, que intervenções farmacológicas voltadas ao controle rigoroso da glicemia, utilizando NE3107, empagliflozina e combinados de ativadores metabólicos, demonstraram potencial na redução do comprometimento cognitivo e de processos neurodegenerativos associados à DA. Para aprofundar a compreensão dos mecanismos envolvidos, também foram considerados, na discussão, quatro estudos adicionais que, embora não atendessem aos critérios de elegibilidade da revisão, contribuíram com provas disponíveis. Assim, esta seção discute os achados fundamentais à luz das evidências disponíveis, explorando os processos patofisiológicos que podem sustentar essa associação, as implicações clínicas para o manuseio do DM2 e as lacunas que ainda permanecem, apontando caminhos promissores para futuras investigações voltadas à prevenção da DA por meio de intervenções metabólicas.

A Tabela de Risco de Viés apresentada neste estudo oferece uma análise detalhada do rigor metodológico das pesquisas incluídas na revisão sistemática, utilizando os critérios do NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute). Observa-se que, embora alguns estudos apresentem baixo risco de viés em diversos domínios (em verde), outros mostraram pontos de atenção (amarelo e vermelho), evidenciando aspectos metodológicos que ainda podem ser aprimorados. Essa avaliação fortalece a necessidade de que novas pesquisas sejam realizadas com maior rigidez, garantindo



maior robustez e confiabilidade às evidências geradas. Ao mapear visualmente esses riscos, a tabela também contribui para identificar quais áreas demandam atenção especial no planejamento e execução de novos estudos, favorecendo o avanço contínuo da produção científica na interface entre o controle glicêmico e o risco de Alzheimer.

Ao analisar a pesquisa de Gonzales et al. [2.] e Haroon et al. [8.] evidenciam-se duas abordagens distintas, porém complementares, sobre a relação entre diabetes tipo 2 (DM2) e Doença de Alzheimer (DA). Enquanto Gonzales et al. analisaram dados populacionais amplos e identificaram uma correlação positiva entre variabilidade glicêmica, como flutuações em HbA1c e glicemia de jejum, e risco elevado de DA, seus resultados foram limitados pela heterogeneidade e pela diminuída quantidade de pesquisas disponíveis, não atingindo significância estatística (RR = 2,65; IC95%: 0,61–11,45). Além disso, Haroon et al. adotaram uma abordagem experimental e controlada, investigando o impacto direto do NE3107, um composto anti-inflamatório e sensibilizador de insulina, sobre biomarcadores cognitivos e neuroinflamatórios, obtendo melhorias estatisticamente significativas (incluindo redução de P-tau e aumento nos escores ADAS-Cog11 e CDR), principalmente em indivíduos com maior comprometimento cognitivo basal (MMSE \leq 20). Ao contrastar essas duas linhas de evidência, uma observacional e de associação, outra interventiva e mecanística, reforça-se a noção de que tanto a gestão rigorosa da variabilidade glicêmica quanto intervenções farmacológicas direcionadas à modulação inflamatória e insulínica são estratégias complementares e essenciais na precaução e no manejo da neurodegeneração relacionada ao diabetes.

A análise comparativa nas análises de Avgerinos et al. [5.] e Yu et al. [3.] revela perspectivas complementares, mas metodologicamente distintas, sobre o levantamento entre diabetes tipo 2 (DM2) e Doença de Alzheimer (DA). Enquanto Avgerinos et al. realizaram em um estudo mecanístico e experimental, mostrando que a modulação metabólica promovida pela empagliflozina, através da ativação da via IGF-1/insulina e



da diminuição do glutamato cerebral, pode exercer efeitos neuroprotetores mesmo em indivíduos não diabéticos, Yu et al. adotaram uma abordagem epidemiológica populacional, analisando mais de 1,9 milhão de diabéticos coreanos e identificando que fatores como baixo IMC, uso de insulina e duração prolongada do diabetes estavam associados a uma maior incidência de demência, incluindo DA e demência vascular. A comparação entre esses dois estudos evidencia que, apesar das diferenças de desenho (um centrado em mecanismos moleculares e outro em associações populacionais), ambos reforçam a importância central do controle glicêmico e do metabolismo energético cerebral como pilares fundamentais na compreensão da fisiopatologia da DA. Essa complementaridade fortalece a premissa de que estratégias voltadas à melhora da sensibilidade à insulina e à estabilidade metabólica podem ser promissoras tanto para a prevenção quanto para o tratamento da demência relacionada ao diabetes.

A relação entre as pesquisas de Ding et al. [7.] e Orsi et al. [4.] evidencia como abordagens distintas podem se complementar na verificação e manejo da relação entre diabetes tipo 2 (DM2) e leve déficit cognitivo (CCL) ou Doença de Alzheimer (DA). A pesquisa de Ding et al. mostra uma contribuição prática, desenvolvendo e validando um modelo preditivo baseado em dados clínicos objetivos — como idade, escolaridade, HbA1c, hipoglicemia grave e presença de doença microvascular — que demonstrou alta acurácia ($AUC > 0,75$) para triagem de risco de CCL em pacientes com DM2. Em contraste, a revisão integrativa de Orsi et al. explora uma perspectiva mais teórica e etiológica, destacando os mecanismos fisiopatológicos compartilhados entre DM2 e DA, como resistência à insulina cerebral, inflamação crônica e disfunção mitocondrial, além de propor abordagens preventivas multidimensionais, incluindo metformina, curcumina e exercício físico regular. O contraste entre essas duas referências mostra que, enquanto Ding et al. oferecem uma ferramenta prática e aplicável na rotina clínica para identificação precoce de risco, Orsi et al. fornecem um panorama mais amplo dos mecanismos subjacentes e das possibilidades de intervenção preventiva. Juntas, essas



abordagens reforçam a importância de integrar ferramentas preditivas e estratégias etiológicas no manejo do DM2, visando não apenas ao controle glicêmico, mas também à prevenção eficaz do declínio cognitivo progressivo.

O contraste entre os achados de Yulug et al. [6.] e Zheng et al. [1.] evidencia como diferentes abordagens metodológicas — uma experimental, outra observacional — contribuem para entender a influência central do metabolismo energético na função cognitiva de idosos. O ensaio clínico randomizado conduzido por Yulug et al. demonstrou que pacientes com Alzheimer leve a moderado tratados com ativadores metabólicos combinados (CMA) apresentaram melhora expressiva nas funções cognitivas, com redução de até 30% nos escores da escala ADAS-Cog após 84 dias ($p < 0,00001$), especialmente entre aqueles com maior comprometimento basal. Em contrapartida, o estudo de coorte retrospectivo de Zheng et al., envolvendo mais de 450 mil pacientes com diabetes tipo 2, mostrou que níveis elevados de HbA1c e maior variabilidade glicêmica ao longo do tempo estavam associados a um risco significativamente aumentado de demência, incluindo Alzheimer, destacando o impacto negativo do descontrole glicêmico crônico. Ao comparar dois estudos reforça que, enquanto Zheng et al. identificam o diabetes mal controlado como um fator de risco consistente para declínio cognitivo, Yulug et al. mostram que intervenções metabólicas direcionadas têm potencial não somente para estabilizar, mas também para reverter parcialmente esse declínio. Juntas, essas evidências sustentam a hipótese de que a preservação da integridade metabólica sistêmica e cerebral é um alvo essencial tanto para a prevenir e também para o tratar a neurodegeneração cognitiva associada ao diabetes.

4. Considerações finais



Esta revisão sistemática evidenciou que o monitoramento rigoroso da glicemia em indivíduos diagnosticados com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) associa-se a uma diminuída chance de comprometimento cognitivo e à possível desaceleração da progressão da Doença de Alzheimer (DA). As pesquisas demonstraram que intervenções terapêuticas direcionadas à otimização do metabolismo energético e à atenuação da inflamação sistêmica promovem efeitos benéficos sobre mecanismos fisiopatológicos relacionados à neurodegeneração.

Entre as intervenções investigadas, destacaram-se o uso da empagliflozina, de agentes anti-inflamatórios seletivos como o NE3107, e de compostos bioenergéticos combinados. Esses fármacos apresentaram eficácia clínica ao promoverem melhora das funções cognitivas, redução de biomarcadores patológicos e restauração de vias metabólicas cerebrais. Ademais, ferramentas preditivas baseadas em indicadores clínicos e laboratoriais demonstraram-se promissoras para a estratificação de risco e triagem precoce de pacientes mais vulneráveis ao declínio cognitivo.

Diante desses achados, reafirma-se a relevância de estratégias terapêuticas que transcendam o simples controle glicêmico, contemplando também a abordagem integrada dos fatores metabólicos sistêmicos. A adoção de medidas precoces, multidisciplinares e personalizadas pode contribuir para a mitigação da incidência de demências em populações de risco. Conclui-se, portanto, que a manutenção da saúde metabólica representa um dos pilares fundamentais para a preservação das funções cognitivas durante o envelhecimento, sendo necessária sua valorização no planejamento terapêutico de pacientes idosos com DM2.

5. Declaração de direitos

Os autores declaram ser detentores dos direitos autorais da presente obra, que o artigo não foi publicado anteriormente e que não está sendo considerado por outra(o) Revista/Journal. Declaram que as imagens e textos publicados são de responsabilidade dos autores, e não possuem direitos autorais reservados a terceiros. Textos e/ou imagens de terceiros são devidamente citados ou devidamente autorizados com concessão de direitos para publicação quando necessário. Declaram respeitar os direitos de terceiros e de Instituições públicas e privadas. Declaram não



cometer plágio ou auto plágio e não ter considerado/gerado conteúdos falsos e que a obra é original e de responsabilidade dos autores.

6. Referências

1. Zheng F, Yan L, Yang Z, Zhong B, Xie W. Glycemic control, diabetic complications, and risk of dementia in patients with diabetes: a cohort study based on the UK Clinical Practice Research Datalink. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1556–63. doi:10.2337/dc20-2479.
2. Gonzales PNG, et al. Increased risk of Alzheimer’s disease with glycemic variability: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2024;16(11):e73353. doi:10.7759/cureus.73353. Available from: <https://www.cureus.com/articles/73353>
3. Yu JH, et al. Incidence and risk factors for dementia in type 2 diabetes mellitus: a nationwide population-based study in Korea. *Diabetes Metab J*. 2020;44(1):113–24. doi:10.4093/dmj.2018.0216.
4. Orsi AL, et al. Análise da associação entre diabetes mellitus tipo 2 e o desenvolvimento do Alzheimer e a demência: complicações e estratégias de prevenção. *Rev Aracê*. 2024;6(3):6515–30. Available from: <https://doi.org/10.56238/arev6n3-133>
5. Avgerinos KI, et al. Empagliflozina induz cetose, aumenta receptores IGF-1/insulina e a via canônica de sinalização da insulina em neurônios, e diminui o neurotransmissor excitatório glutamato no cérebro de não-diabéticos [Internet]. Baltimore: Instituto Nacional do Envelhecimento, NIH; [cited 2025 May 22]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03852901>
6. Yulug B, et al. Combined metabolic activators improve cognitive functions in Alzheimer’s disease patients: a randomised, double-blinded, placebo-controlled phase-II trial. *Transl Neurodegener*. 2023;12(4). doi:10.1186/s40035-023-00336-2.



7. Ding Q, et al. Desenvolvimento e validação de uma pontuação de risco para comprometimento cognitivo leve em indivíduos com diabetes tipo 2 na China: uma abordagem prática de triagem. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024;17:1171–82. doi:10.2147/DMSO.S448321.
8. Haroon J, et al. Um estudo aberto de fase 2 do anti-inflamatório NE3107 em pacientes com demência. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(30):e39027. doi:10.1097/MD.000000000039027