



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Luisa Bittencourt de Aquino Fernandes Dias

**Relação entre o estado nutricional e a função cognitiva em indivíduos com  
*Diabetes Mellitus* do Tipo 2**

Florianópolis

2023

Luisa Bittencourt de Aquino Fernandes Dias

**Relação entre o estado nutricional e a função cognitiva em indivíduos com  
*Diabetes Mellitus* do Tipo 2**

Dissertação submetida ao Programa de Pós  
Graduação em Nutrição da Universidade Federal  
de Santa Catarina como requisito para obtenção do  
Título de Mestre em Nutrição

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Débora Kurrle Rieger  
Venske

Coorientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Amanda Bagolin do  
Nascimento

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de  
Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC

Dias, Luisa Bittencourt de Aquino Fernandes

Relação entre o estado nutricional e a função cognitiva em indivíduos com Diabetes Mellitus do Tipo 2 / Luisa Bittencourt de Aquino Fernandes Dias ; orientadora, Débora Kurrle Rieger Venske, coorientador, Amanda Bagolin do Nascimento, 2023.

125 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Função cognitiva. 3. Estado Nutricional. 4. BDNF. 5. Neuroplasticidade. I. Venske, Débora Kurrle Rieger. II. do Nascimento, Amanda Bagolin. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. IV. Título.

Luisa Bittencourt de Aquino Fernandes Dias

**Relação entre o estado nutricional e a função cognitiva em indivíduos com  
*Diabetes Mellitus* do Tipo 2**

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado em 12 de Junho de 2023 pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dra. Elisabeth Wazlawik  
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dra. Josiane Budni  
Universidade do Extremo Sul Catarinense

Prof. Dra. Patrícia de Souza Brocardo  
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Nutrição.

---

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

---

Prof. Dra. Débora Kurrle Rieger Venske  
Orientador(a)

Florianópolis, 2023

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à toda minha família, especialmente aos meus pais, por terem sido meus pilares durante todo o mestrado e ao longo da minha vida

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à minha família, em especial aos meus pais, que nunca mediram esforços para me ver feliz e sempre foram os meus maiores incentivadores.

À todas as pessoas que me auxiliaram em cada uma das etapas da pesquisa, à Bruna e Aline, parceiras de projeto que contribuíram muito para que o mestrado se tornasse mais leve.

À minha orientadora Débora e coorientadora Amanda, que puderam agregar com todo o conhecimento para que a pesquisa saísse do papel e tomasse forma.

À UFSC e ao PPGN que já estavam presentes desde o começo da graduação em minha vida e que só proporcionaram mais bagagem que vou levar para o resto da minha vida.

À CAPES que pela concessão da bolsa de estudos para que pudesse prosseguir minha trajetória no mestrado.

## RESUMO

**Introdução:** A literatura indica que indivíduos com diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) podem apresentar maior declínio cognitivo, quando comparado a indivíduos sem a doença. Os mecanismos envolvidos neste declínio estão relacionados ao quadro de resistência à insulina e inflamação, presentes no DM2. Alterações em testes cognitivos e diminuição do marcador BDNF (Fator Neurotrófico derivado do encéfalo) são alguns dos indicativos de alteração cognitiva. A hipótese do estudo é que o estado nutricional, como consumo alimentar, índice de massa corporal (IMC) e composição corporal, podem desempenhar um importante papel no desenvolvimento de alterações cognitivas. **Objetivo:** Avaliar a correlação entre marcadores do estado nutricional e marcadores da função cognitiva em indivíduos com DM2 no Município de Florianópolis/SC. **Métodos:** Estudo exploratório, transversal, realizado no Centro de Ciências da Saúde na Universidade Federal de Santa Catarina. A coleta de dados foi realizada em duas etapas, de forma remota, através de um formulário online, e presencial. Realizou-se a avaliação dos indicadores do estado nutricional: IMC, porcentagem de gordura corporal, porcentagem de massa magra, índices bioquímicos e consumo alimentar. Em relação a cognição, foram utilizados os questionários cognitivos (MEEM e Teste de Trilhas), além dos níveis sanguíneos do BDNF. Ainda, foram coletadas covariáveis, sendo elas: Atividade física, sono, sintomas de depressão e ansiedade. Para a análise estatística e associação das variáveis de cognição e estado nutricional, utilizou-se as correlações de Pearson e Spearman. O nível de significância estatística foi de  $p < 0,05$ . **Resultados:** 31 indivíduos foram incluídos no estudo (71% mulheres, média de idade  $57.87 \pm 8.29$ ). A concentração média de hemoglobina glicada (HbA1c) foi de  $6,95 (\pm 0,89)$  e de níveis de BDNF de  $2,562 (0,0477 - 6,2120)$ . As principais correlações encontradas foram entre os níveis de BDNF sérico e HbA1c ( $r = .55, p < 0,05$ ), MEEM ( $r = -.45, p < 0,05$ ), níveis de triglicerídeos ( $r = .43, p < 0,05$ ) e ingestão proteica ( $r = .49, p < 0,05$ ). **Conclusão:** O estudo sugere uma correlação moderada e positiva entre níveis de BDNF sérico e Hb1Ac, que suporta que alterações no metabolismo glicídico podem impactar os níveis de BDNF.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus do Tipo 2, Fator neurotrófico derivado do encéfalo, Estado Nutricional, Função Cognitiva.

## ABSTRACT

**Introduction:** Literature indicates that individuals diagnosed with type 2 diabetes (T2D) develop cognitive impairment, as one of the complications associated with the disease. The mechanisms underlying in cognitive impairment are related to insulin resistance and inflammation, both present in the pathophysiology of T2D. Alterations in cognitive tests and lower BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) are some of the indicators of cognitive impairment. The hypothesis of this study is that nutritional status such as body mass index (BMI), body mass and body fat may have an important role in cognitive decline. **Aim:** Evaluate the correlation between nutritional status's markers and cognitive function in individuals with TD2 in the city of Florianópolis/SC. **Methods:** This is a cross-sectional, exploratory study, it took place in Health Science Centre in Federal University of Santa Catarina. The study evaluated nutritional status indicators as BMI, body fat percentage, lean mass percentage, biochemical examinations and food intake. In relation to cognitive function, the researchers used cognitive tests (MMSE and Trail Making Test), beyond the chemical analyses of BDNF. Covariables were collected, amongst them physical activity, sleep quality and depression and anxiety symptoms. For the statistical analysis e correlation between nutritional status and cognition variables, it was used Pearson and Spearman correlation. The statistical significance level was  $P < 0,05$ . **Results:** The study included 31 participants (71% women, mean age  $57.87 \pm 8.29$ ). The mean concentration of glycated hemoglobin (Hb1Ac) was  $6,95 (\pm 0,89)$ , levels of serum brain derived neurotrophic factor was  $2,562 (0,0477 - 6,2120)$ . The main correlations found were between BDNF and Hb1Ac ( $r = .55, p < 0,05$ ), MMSE ( $r = -.45, p < 0,05$ ), triglycerides levels ( $r = .43, p < 0,05$ ) and protein intake ( $r = .49, p < 0,05$ ). **Discussion:** Weak correlations were found between nutritional status and cognitive function parameters. However, our study suggests a positive moderate correlation between BDNF and glycated hemoglobin, which supports the hypothesis that glycemic control may affect BDNF levels.

**Keywords:** Type 2 diabetes, Brain-derived neurotrophic factor, nutritional status, cognitive function.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Fatores de risco envolvidos no desenvolvimento da demência

Figura 2 - Mecanismos capazes de reduzir o potencial dos fatores de risco na demência

Figura 3 - Mecanismos associados ao declínio cognitivo em indivíduos com DM2

Figura 4 - Principais funções do BDNF e efeitos do ambiente no marcador

Figura 5 - Delineamento das etapas da coleta de dados

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 - Apresentação dos unitermos da busca literária

Quadro 2 - Combinações dos unitermos para estratégia de busca nas bases de dados

Quadro 3 - Classificação etiológica do Diabetes

Quadro 4 - Critérios laboratoriais para diagnóstico de Diabetes

Quadro 5 - Necessidades nutricionais para indivíduos com DM2

Quadro 6 - Estudos que verificam correlação das concentrações de BDNF e marcadores do estado nutricional

Quadro 7 - Critérios de Inclusão e Exclusão do Estudo

Quadro 8 - Classificação do Estado Nutricional segundo o IMC

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1- Número de publicações encontradas nas bases de dados Pubmed, Web of Science e Scopus

Tabela 2- Percentual de adultos (>18 anos) com diagnóstico médico de diabetes, por sexo, segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal

Tabela 3 - Variáveis desfechos e variáveis dependentes da pesquisa

Tabela 4 - Interpretação do coeficiente de correlação

## LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

AGEs	Produtos Finais de Glicação Avançada (Advanced Glycation End-Products)
BDNF	Fator neurotrófico derivado do encéfalo
DXA	Absorimetria de raios-x de dupla energia
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DM2	<i>Diabetes Mellitus</i> do Tipo 2
GLUT-4	Transportador de Glicose 4
Hb1Ac	Hemoglobina Glicada
HU/UFSC	Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago
IDATE	Inventário de Ansiedade Traço-Estado
IL - 6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
IRS	Substrato do receptor de Insulina
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
NDSR	Nutritional Data System for Research
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C reativa
RI	Resistência à Insulina
TACO	Tabela de Composição Alimentar
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TrkB	Receptor cinase B de tropomiosina
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
Vigitel	Vigilância de Fatores de Risco de DCNT do Ministério da Saúde
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>1.1. Apresentação do Problema e Justificativa</b> .....	8
<b>1.2. Estrutura Geral do documento</b> .....	10
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	11
<b>2.1. Objetivo Geral</b> .....	11
<b>2.2. Objetivos Específicos</b> .....	11
<b>3. HIPÓTESES</b> .....	12
<b>4. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	13
<b>4.1. DIABETES MELLITUS DO TIPO 2</b> .....	16
4.1.1 Epidemiologia do Diabetes .....	19
4.1.2 Diabetes e Complicações no SNC .....	21
4.1.3 Manejo Dietético do Diabetes .....	23
<b>4.2 PANORAMA GERAL SOBRE COGNIÇÃO</b> .....	25
4.2.1 Cognição e <i>Diabetes Mellitus do Tipo 2</i> .....	27
4.2.2 Cognição e BDNF .....	32
<b>4.3 ESTADO NUTRICIONAL</b> .....	35
4.3.1 Estado Nutricional associado à função cognitiva .....	36
<b>5. MÉTODOS</b> .....	40
<b>5.1 Caracterização do estudo</b> .....	40
<b>5.2 População do estudo</b> .....	40
<b>5.3 Cálculo do Tamanho da amostra</b> .....	41
<b>5.4 Etapas da pesquisa</b> .....	41
<b>5.5 Coleta de dados</b> .....	43
5.6.1 Caracterização da População do Estudo .....	43
5.6.2 Caracterização do Estado Nutricional .....	43
5.6.2.1 Consumo Alimentar .....	43
5.6.2.2 Índice de Massa Corporal e Composição Corporal .....	44
5.6.2.3 Exames Bioquímicos .....	46
5.6.3 Caracterização da Função Cognitiva .....	46
5.6.3.1 Fator Neurotrófico Derivado do encéfalo .....	46
5.6.3.2 Função cognitiva geral .....	46
5.6.4 Caracterização dos desfechos secundários .....	48
5.6.4.1 Caracterização da prática de Atividade Física .....	48
5.6.4.2 Caracterização da Qualidade do sono .....	48

5.6.4.3 Caracterização de sintomas de depressão e ansiedade.....	49
<b>5.6 Modelo de Análise .....</b>	<b>49</b>
<b>5.7 Processamento e análise de dados .....</b>	<b>52</b>
<b>5.8 Procedimentos éticos da pesquisa.....</b>	<b>52</b>
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>53</b>
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>71</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>72</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>87</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>108</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Apresentação do Problema e Justificativa

O *Diabetes Mellitus* do Tipo 2 (DM2) é caracterizado como uma doença crônica, complexa e irreversível em que há níveis elevados de glicose na corrente sanguínea, devido à combinação entre disfunção na secreção e resistência na ação da insulina (RODAKI *et al.*, 2021). O DM2 está associado à síndrome metabólica e à outras doenças crônicas não transmissíveis, tendo em vista que um dos fatores de risco da doença é o sobrepeso e a obesidade (PETERSMANN *et al.*, 2019).

Atualmente, 537 milhões de pessoas são acometidas pelo diabetes em todo o mundo, sendo que a maioria dos casos é referente ao DM2. O aumento da prevalência ocorre devido a fatores genéticos e aumento da idade da população associado com fatores ambientais, como a maior exposição à dieta ocidental, dietas altamente calóricas e altas taxas de sedentarismo (FEDERATION, 2021). Verifica-se que uma dieta com baixas quantidades de fibras e elevada quantidade de gordura saturada, carboidratos simples e de alto índice glicêmico é associada ao diagnóstico de DM2 (HU *et al.*, 2001).

A progressão da doença leva ao desenvolvimento de complicações microvasculares e macrovasculares, como nefropatias, retinopatias e doenças cardiovasculares (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2016). A disfunção cognitiva é também reconhecida como uma comorbidade encontrada em pacientes com a doença (VAN DEN BERG *et al.*, 2009), assim como um maior risco de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (JI *et al.*, 2019). Acredita-se que os mecanismos envolvidos na hiperglicemia crônica em indivíduos com DM2, como estresse oxidativo, formação de produtos de glicação avançada (AGEs) e neuroinflamação, possam promover o declínio cognitivo nessa população (UMEGAKI, 2014).

A obesidade pode levar a uma pior performance cognitiva, principalmente relacionada à domínios como função executiva, memória e fluência verbal (WU; NUSSBAUM; MADIGAN, 2016). A obesidade e a disfunção metabólica parecem ter associação com piora de habilidades cognitivas em adultos ao longo da vida

(FARRUGGIA; SMALL, 2019). Uma metanálise concluiu que a obesidade contribui em um risco de 42% para o desenvolvimento de demência (BEYDOUN; BEYDOUN; WANG, 2008), sendo reconhecido que um IMC elevado e maior adiposidade visceral são fatores de risco para doenças neurológicas (O'BRIEN et al., 2017).

Dentre os domínios da cognição, aspectos como controle executivo, flexibilidade cognitiva e velocidade de processamento são comprometidos com a doença (SADANAND; BALACHANDAR; BHARATH, 2016). Neste contexto, o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF), é uma neurotrofina cada vez mais estudada, cuja função é de grande importância na aprendizagem, memória e função cognitiva (BEKINSCHTEIN et al., 2008). O BDNF também parece estar diminuído em indivíduos diabéticos quando comparado com indivíduos saudáveis (FUJINAMI et al., 2008). Além disso, um estudo verificou também que a hiperglicemia pode resultar na supressão da secreção de BDNF no encéfalo (KRABBE et al., 2007)

Até o momento são escassos os estudos que associam o estado nutricional à função cognitiva em indivíduos com DM2. A presente pesquisa tem como objetivo investigar a associação e o impacto do estado nutricional no declínio da função cognitiva em uma amostra de indivíduos adultos com DM2, por meio de correlações entre marcadores relacionados à função cognitiva e marcadores do estado nutricional.

## 1.2. Estrutura Geral do documento

O documento de projeto de dissertação está dividido em 9 capítulos. Inicialmente são apresentados os capítulos de introdução (Capítulo 1), objetivos (capítulo 2) e hipóteses (Capítulo 3), situando o leitor da pergunta de partida, assim como uma breve explicação sobre a temática abordada ao longo do documento.

Em seguida, o referencial teórico (capítulo 4) é dividido em três tópicos principais, sendo eles: *Diabetes Mellitus* do Tipo 2; Panorama geral sobre cognição; e Estado nutricional. Os três temas principais do estudo são apresentados em tópicos distintos com o propósito de aprofundamento de cada um deles, para que no fim possam se relacionar.

A metodologia, no capítulo 5, traz de forma detalhada as etapas da pesquisa, bem como a organização da coleta de dados, instrumentos e avaliações que serão utilizadas com as variáveis escolhidas.

Por fim, os capítulos 6 e 7 referentes aos resultados encontrados e considerações finais buscam concluir ao leitor o que foi encontrado com o projeto, limitações encontradas e projeções sobre a temática.

As referências, trazem artigos de temáticas semelhantes que procuram embasar todo o documento. Para esse projeto de dissertação foi feita uma pesquisa na literatura, incluindo a utilização de revisões sistemáticas e meta-análises para maior precisão científica dos dados.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo Geral**

Avaliar a relação entre marcadores do estado nutricional e marcadores da função cognitiva em indivíduos com DM2 no Município de Florianópolis/SC.

### **2.2. Objetivos Específicos**

- Analisar o estado nutricional dos indivíduos por meio da composição corporal, exames bioquímicos e estimativa da ingestão dietética
- Analisar a função cognitiva geral dos participantes
- Verificar os níveis de BDNF dos participantes
- Avaliar a relação entre função cognitiva geral e o estado nutricional
- Avaliar a relação do estado nutricional e os níveis de BDNF
- Investigar sintomas de depressão e ansiedade, qualidade do sono, nível de atividade física e marcadores bioquímicos glicêmicos dos participantes

### **3.HIPÓTESES**

H0 – O estado nutricional está relacionado à função cognitiva em indivíduos com DM2

H1 – O estado nutricional não está relacionado à função cognitiva em indivíduos com DM2

#### 4. REFERENCIAL TEÓRICO

Com o intuito de verificar o que consta sobre a temática de Diabetes, Cognição e estado nutricional na literatura, foi realizada uma busca literária com termos científicos localizados pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e dos Medical Subject Headings (MeSH), apresentados no Quadro 1.

A estratégia PICO foi utilizada como base para a pergunta de partida da pesquisa, “Qual é a relação entre o estado nutricional e a função cognitiva em indivíduos com Diabetes Mellitus do tipo 2?”, e preenche como P: população indivíduos com DM2, I: intervenção como verificação do estado nutricional nesta população, C: comparação com indivíduos sem a doença, de valores de referência já consolidados na literatura, e por fim, O: desfecho/*outcome* é a função cognitiva nestes indivíduos.

Quadro 1- Apresentação dos unitermos da busca literária

Temática	Unitermos	Tradução
<i>Diabetes Mellitus do Tipo 2</i>	Type 2 Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus Noninsulin-Dependent; T2DM; DM2	<i>Diabetes Mellitus do Tipo 2; Diabetes Mellitus; Não-insulino-dependente Diabetes Mellitus; DM; DM2</i>
Função Cognitiva	Cognitive Function; Executive Function; Executive Control; Cognition; BDNF; Brain-Derived Neurotrophic Factor	Função Cognitiva; Função Executiva; Controle Executivo; Cognição; BDNF; Fator Neurotrófico Derivado do encéfalo
Estado Nutricional	Nutritional Status; BMI; Body Mass Index; body composition; body fat; adiposity; lean mass; body weight	Estado Nutricional; IMC; Índice de Massa Corporal; Composição Corporal; Gordura Corporal; Adiposidade; Massa magra; Peso Corporal

Fonte: Autora, 2022

Os unitermos, apresentados no Quadro 1, foram combinados entre si e descritos em conjunto com o auxílio dos operadores booleanos OR e AND. A busca das combinações foi executada por meio das bases de dados PubMed, Web of Science e Scopus e pode ser encontrada no Quadro 2. O número de publicações encontradas nas bases de dados é apresentado na Tabela 1.

Quadro 2- Combinações dos unitermos para estratégia de busca nas bases de dados

<p><u>#1 Diabetes Mellitus do tipo 2 + Função Cognitiva</u>          ((<i>"Type 2 Diabetes Mellitus"</i> OR <i>"Diabetes Mellitus"</i> OR <i>"Diabetes Mellitus Noninsulin-Dependent"</i> OR <i>"T2DM"</i> OR <i>"DM"</i>) AND (<i>"Cognitive Function"</i> OR <i>"Executive Function"</i> OR <i>"Executive Control"</i> OR <i>"Cognition"</i> OR <i>"BDNF"</i> OR <i>"Brain-Derived Neurotrophic Factor"</i>))</p>
<p><u>#2 Diabetes Mellitus do tipo 2 + BDNF</u>          ((<i>"Type 2 Diabetes Mellitus"</i> OR <i>"Diabetes Mellitus"</i> OR <i>"Diabetes Mellitus Noninsulin-Dependent"</i> OR <i>"T2DM"</i> OR <i>"DM"</i>) AND (<i>"BDNF"</i> OR <i>"Brain-Derived Neurotrophic Factor"</i>))</p>
<p><u>#3 Diabetes Mellitus do tipo 2 + BDNF + Estado Nutricional</u>          ((<i>"Type 2 Diabetes Mellitus"</i> OR <i>"Diabetes Mellitus"</i> OR <i>"Diabetes Mellitus Noninsulin-Dependent"</i> OR <i>"T2DM"</i> OR <i>"DM"</i>) AND (<i>"BDNF"</i> OR <i>"Brain-Derived Neurotrophic Factor"</i>) AND (<i>"Nutritional Status"</i> OR <i>"BMI"</i> OR <i>"Body Mass Index"</i> OR <i>"Body composition"</i> OR <i>"Body fat"</i> OR <i>"Adiposity"</i> OR <i>"Lean mass"</i> OR <i>"Body Weight"</i>))</p>
<p><u>#4 Diabetes Mellitus do tipo 2 + BDNF + IMC</u>          ((<i>"Type 2 Diabetes Mellitus"</i> OR <i>"Diabetes Mellitus"</i> OR <i>"Diabetes Mellitus Noninsulin-Dependent"</i> OR <i>"T2DM"</i> OR <i>"DM"</i>) AND (<i>"BDNF"</i> OR <i>"Brain-Derived Neurotrophic Factor"</i>) AND (<i>"Nutritional Status"</i> OR <i>"BMI"</i> OR <i>"Body Mass Index"</i>))</p>
<p><u>#5 Diabetes Mellitus do tipo 2 + BDNF + Composição Corporal</u>          ((<i>"Type 2 Diabetes Mellitus"</i> OR <i>"Diabetes Mellitus"</i> OR <i>"Diabetes Mellitus Noninsulin-Dependent"</i> OR <i>"T2DM"</i> OR <i>"DM"</i>) AND (<i>"BDNF"</i> OR <i>"Brain-Derived Neurotrophic Factor"</i>) AND (<i>"Nutritional Status"</i> OR <i>"Body composition"</i> OR <i>"Body fat"</i> OR <i>"Adiposity"</i> OR <i>"Lean mass"</i> OR <i>"Body Weight"</i>))</p>
<p><u>#6 Diabetes Mellitus do tipo 2 + Função Cognitiva + Estado Nutricional</u>          ((<i>"Type 2 Diabetes Mellitus"</i> OR <i>"Diabetes Mellitus"</i> OR <i>"Diabetes Mellitus Noninsulin-Dependent"</i> OR <i>"T2DM"</i> OR <i>"DM"</i>) AND (<i>"Cognitive Function"</i> OR <i>"Executive Function"</i> OR <i>"Executive Control"</i> OR <i>"Cognition"</i> OR <i>"BDNF"</i> OR <i>"Brain-Derived Neurotrophic Factor"</i>) AND (<i>"Nutritional Status"</i> OR <i>"BMI"</i> OR <i>"Body Mass Index"</i> OR <i>"Body composition"</i> OR <i>"Body fat"</i> OR <i>"Adiposity"</i> OR <i>"Lean mass"</i> OR <i>"Body Weight"</i>))</p>

Tabela 1- Número de publicações encontradas nas bases de dados Pubmed, Web of Science e Scopus

	Pubmed		Web of Science		Scopus		SOMA DO
	Total	Nos últimos 5 anos	Total	Nos últimos 5 anos	Total	Nos últimos 5 anos	TOTAL DAS BASES
<b>#1</b>	5508	2150	7627	3240	12301	5451	25436
<b>#2</b>	591	293	943	426	1421	763	2955
<b>#3</b>	102	43	93	60	244	121	439
<b>#4</b>	43	17	46	27	86	40	175
<b>#5</b>	73	30	59	37	224	109	356
<b>#6</b>	644	259	606	304	1847	916	3097

**Resumo das combinações:**#1 Diabetes Mellitus do tipo 2 + Função Cognitiva#2 Diabetes Mellitus do tipo 2 + BDNF#3 Diabetes Mellitus do tipo 2 + BDNF + Estado Nutricional#4 Diabetes Mellitus do tipo 2 + BDNF + IMC#5 Diabetes Mellitus do tipo 2 + BDNF + Composição Corporal#6 Diabetes Mellitus do tipo 2 + Função Cognitiva + Estado Nutricional

#### 4.1. DIABETES MELLITUS DO TIPO 2

O *Diabetes Mellitus* (DM) consiste em um distúrbio metabólico crônico que ocasiona complicações à curto e longo prazo. Pode ser dividido em diferentes classificações, como consta no quadro 3. O *Diabetes Mellitus* do Tipo 2 (DM2) é o tipo mais comum da doença e ocorre devido à uma interação entre fatores genéticos e ambientais, principalmente relacionados ao estilo de vida (BERTOLUCI *et al.*, 2021).

Dentre as outras classificações, é verificado ainda o DM1, Diabetes Gestacional e Diabetes do tipo MODY. O DM1 é de origem genética e autoimune, em que as células  $\beta$  pancreáticas são destruídas no pâncreas e não há mais produção endógena de insulina. O Diabetes gestacional, pode ser diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre de gestação, decorrente especificamente deste ciclo de vida. Já o Diabetes do Tipo MODY ocorre devido à uma doença primária, como adjacentes a síndromes, doenças pancreáticas e induzidas por medicamentos (American Diabetes Association, 2022).

Quadro 3 – Classificação etiológica do Diabetes

<b>DM tipo 1</b> - deficiência de insulina por destruição autoimune das células $\beta$ ou deficiência de insulina de natureza desconhecida
<b>DM tipo 2</b> - perda progressiva de secreção de insulina associada a resistência à insulina
<b>DM gestacional</b> - hiperglicemia de graus variados diagnosticada no período da gestação
<b>Outros tipos de DM</b> - MODY, Diabetes Neonatal e Diabetes secundário a utilização de medicamentos, a infecções, doenças do pâncreas exócrino e a endocrinopatias

Fonte: American Diabetes Association, 2022

O DM2 é caracterizado por uma disfunção progressiva das células beta pancreáticas causando hiperglicemia crônica e resistência periférica à insulina, e por isso acomete principalmente indivíduos adultos e idosos, embora cada vez seja mais

comum verificar crianças e jovens adultos com a doença (TRIPATHI; SRIVASTAVA, 2006; RODACKI et al., 2021). A perda da função das células beta, assim como defeitos na secreção de insulina, está também associada ao quadro de sobrepeso e obesidade, inflamação e estresse metabólico (SKYLER et al., 2017).

O sobrepeso e a obesidade levam ao aumento da liberação de citocinas inflamatórias pelo tecido adiposo, reduzindo a fosforilação dos substratos do receptor da insulina (IRS) e a síntese e translocação de GLUT4. Em resposta a resistência à insulina (RI), ocorre a inibição da entrada de glicose nos tecidos e a hiperinsulinemia compensatória, levando assim, à disfunção das células beta (CHISSINI et al., 2015). A RI ainda pode prejudicar a gliconeogênese hepática e desempenhar um papel na inibição da produção de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), favorecendo o acúmulo de triglicérides no tecido adiposo e desempenhando um papel crucial no desenvolvimento da obesidade (MADEIRA et al., 2008).

O DM2 é uma doença silenciosa, que pode não apresentar sinais e sintomas claros. De acordo com um estudo de revisão realizado em 7 países (Colômbia, Irã, México, Tailândia, Inglaterra, Escócia e Estados Unidos), estima-se que 24% a 62% dos indivíduos com DM2 não têm a doença diagnosticada. A variação no percentual ocorre devido a discrepância de rendas entre os países analisados (GAKIDOU et al., 2011). Sintomas como polifagia, polidipsia, poliúria e perda de peso são relatadas com menor frequência pelos indivíduos acometidos por DM2 (NEWTON; RASKIN, 2004). No entanto, mesmo sem o desenvolvimento de sintomas, a presença de fatores de risco já estabelece a necessidade de um rastreamento para diagnóstico médico (DE OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2020).

O diagnóstico da doença ocorre por meio da avaliação de índices bioquímicos relacionados ao perfil glicídico, dentre os principais: glicemia de Jejum, insulina, teste de tolerância de glicose e hemoglobina glicada (COBAS et al., 2021). A avaliação isolada desses marcadores não é capaz de diagnosticar o DM2, por isso é necessário a triagem médica para o diagnóstico e a verificação de um quadro anterior à doença, de pré-diabetes (TUOMILEHTO et al., 2001).

Os pontos de cortes dos exames bioquímicos para diagnóstico de pré diabetes e diabetes foram definidos pelo *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes* de 1997, através da junção de estudos

populacionais que analisaram níveis glicêmicos e presença de retinopatia diabética (KAHN, 1997).

Mediante a verificação de critérios como a presença de sintomas clássicos do diabetes, pode-se verificar o diagnóstico por meio de valores de glicemia em jejum igual ou maior que 126 mg/dL, tolerância de glicose superior ou igual a 200 mg/dL após 2 horas e hemoglobina glicada igual ou superior ao valor de 6,5% (GAVIN *et al.*, 2002). Verifica-se também que a glicemia em jejum corresponde aos níveis de glicose sanguínea do dia anterior à coleta sanguínea, já as concentrações de hemoglobina glicada refletem o controle glicêmico por um período maior, de em média 3 meses (YAZDANPANA *et al.*, 2017). Os critérios laboratoriais para diagnóstico do diabetes podem ser verificados abaixo no Quadro 4.

Quadro 4 – Critérios laboratoriais para diagnóstico de diabetes

	<b>Glicose em jejum (mg/dL)</b>	<b>Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)</b>	<b>Hemoglobina glicada (Hb1Ac) (%)</b>
<b>Valores normais</b>	<100	< 140	< 5,7
<b>Pré-diabetes</b>	≥ 100 e < 126	≥ 140 e < 200	≥ 5,7 e < 6,5
<b>Diabetes</b>	≥ 126	≥ 200	≥ 6,5

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022

Indivíduos pré-diabéticos ganham essa denominação já que os níveis de glicose e dos outros marcadores glicêmicos, mesmo não estando dentro dos critérios de diagnóstico de DM2, são considerados elevados em comparação aos níveis normais. Além disso, o pré-diabetes é também associado com a obesidade visceral, dislipidemia e hipertensão. Por esta razão, estes indivíduos têm potencial risco para o desenvolvimento da doença e necessitam de acompanhamento médico e nutricional (SELVIN, 2016).

Embora o diagnóstico seja simples, muitos indivíduos vivem por longos períodos sem serem diagnosticados, tendo em vista que os primeiros estágios da doença ocorrem de forma assintomática. O risco do desenvolvimento do DM2 é ainda maior com o aumento da idade, sedentarismo e obesidade. Ademais, mulheres que

já foram diagnosticadas com diabetes gestacional em gestações anteriores tem maior probabilidade de desenvolverem a doença ao longo da vida (CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS OF DIABETES: STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES-2020, 2020).

Algumas situações clínicas devem ser observadas previamente à verificação dos resultados da coleta sanguínea do perfil glicídico, já que existe a possibilidade de haver variações em determinadas situações agudas ou secundárias à medicamentos. Erros metodológicos dos exames bioquímicos, variações agudas da glicemia e variações na hemoglobina no caso de anemia ou transfusões sanguíneas podem erroneamente demonstrar alteração nos marcadores que avaliam o perfil glicídico (GONZALEZ *et al.*, 2020).

#### 4.1.1 Epidemiologia do Diabetes

Segundo o relatório mais recente de 2021 do *International Diabetes Federation*, 537 milhões de pessoas apresentam diabetes em todo o mundo. Esse número triplicou nas últimas décadas e estima-se que aumente ainda mais nos próximos anos. A previsão é de que em 2030 a população com a doença seja de 643 milhões, enquanto em 2045 alcance o patamar de 783 milhões de indivíduos (FEDERATION, 2021).

No ano de 2021, o diabetes foi responsável por 6,7 milhões de mortes em todo o mundo. Com a perda de produtividade e ampla utilização do sistema de saúde decorrente da doença, houve um aumento nos gastos mundiais. Em 2019, com o aumento epidemiológico da doença, o gasto mundial com DM2 foi de 760 bilhões de dólares e o custo foi maior nos países de baixa e média renda (WILLIAMS, 2019). Dentre os casos de indivíduos com diabetes, 90% destes são acometidos com a DM2 (PATTERSON *et al.*, 2009).

No Brasil, de acordo com dados da Vigilância de Fatores de Risco de DCNT por Inquérito Telefônico do Ministério da Saúde (VIGITEL), estima-se que 9,1% da população tenha o diagnóstico da doença, sendo que a prevalência aumenta com a diminuição da escolaridade e o aumento da idade. Não há grandes diferenças epidemiológicas entre os sexos em relação ao diagnóstico do DM2. No município de Florianópolis, em média 6,6% da população tem diabetes (Tabela 2) (Brasil, 2021).

Tabela 2 - Percentual de adultos ( $\geq 18$  anos) com diagnóstico médico de diabetes, por sexo, segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal.

Capitais/DF	Sexo					
	Total		Masculino		Feminino	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
Aracaju	9,5	7,1 - 12,0	9,5	5,2 - 13,9	9,5	6,9 - 12,2
Belém	9,3	6,6 - 12,0	9,1	4,8 - 13,4	9,4	6,0 - 12,8
Belo Horizonte	11,3	9,0 - 13,5	12,4	8,5 - 16,3	10,3	7,8 - 12,9
Boa Vista	6,7	5,1 - 8,4	5,9	3,6 - 8,2	7,5	5,2 - 9,8
Campo Grande	8,5	6,0 - 10,9	9,0	4,6 - 13,5	8,0	5,7 - 10,2
Cuiabá	10,0	7,3 - 12,7	8,3	4,0 - 12,7	11,5	8,2 - 14,9
Curitiba	9,3	7,1 - 11,5	8,1	4,7 - 11,6	10,3	7,5 - 13,1
Florianópolis	6,6	5,1 - 8,2	5,7	3,4 - 7,9	7,5	5,4 - 9,7
Fortaleza	9,0	6,5 - 11,4	8,5	4,0 - 13,0	9,4	6,8 - 11,9
Goiânia	6,8	5,1 - 8,5	7,5	4,5 - 10,5	6,2	4,3 - 8,0
João Pessoa	8,7	6,3 - 11,2	9,6	5,1 - 14,2	8,0	5,6 - 10,4
Macapá	7,9	5,7 - 10,1	8,8	4,7 - 12,9	7,1	5,0 - 9,1
Maceió	10,7	7,3 - 14,1	8,8	5,3 - 12,3	12,3	7,0 - 17,6
Manaus	6,7	4,5 - 8,9	7,6	3,5 - 11,6	5,9	3,8 - 7,9
Natal	8,6	6,5 - 10,6	5,6	3,2 - 8,0	11,1	8,0 - 14,2
Palmas	8,8	6,1 - 11,5	8,4	4,8 - 12,0	9,2	5,2 - 13,1
Porto Alegre	8,7	6,7 - 10,7	6,5	4,0 - 9,1	10,4	7,4 - 13,4
Porto Velho	7,6	5,5 - 9,7	6,6	3,9 - 9,2	8,7	5,5 - 11,9
Recife	8,9	6,5 - 11,3	7,7	3,5 - 12,0	9,9	7,3 - 12,5
Rio Branco	6,4	4,5 - 8,3	4,2	2,2 - 6,3	8,4	5,4 - 11,4
Rio de Janeiro	10,9	8,6 - 13,2	10,6	7,1 - 14,0	11,1	8,1 - 14,2
Salvador	9,0	7,0 - 11,0	7,0	3,8 - 10,2	10,6	8,1 - 13,1
São Luís	9,0	6,4 - 11,6	9,3	4,7 - 13,9	8,7	5,8 - 11,5
São Paulo	9,1	7,2 - 11,0	8,6	5,7 - 11,5	9,5	7,0 - 12,0
Teresina	9,5	6,9 - 12,0	7,5	4,0 - 11,1	11,1	7,5 - 14,6
Vitória	8,8	6,9 - 10,7	6,3	4,0 - 8,7	10,9	8,0 - 13,8
Distrito Federal	7,9	5,6 - 10,1	7,0	3,4 - 10,7	8,6	5,8 - 11,3

Fonte: Brasil, 2021

O risco aumentado para o desenvolvimento de complicações macrovasculares, como infarto agudo do miocárdio e doenças cardiovasculares, inicia antes mesmo do diagnóstico médico (SINGH *et al.*, 2013). Quarenta e três por cento de todas as mortes atribuídas por altas doses de glicose no sangue ocorrem de maneira prematura, antes dos 70 anos. Insuficiência renal, cegueira, amputação de membros, assim como outras complicações decorrentes da doença impactam significativamente a qualidade de vida destes indivíduos (ROGLIC, 2016).

Estima-se que a cada 100.000 indivíduos no continente americano, 2266 vivem com incapacidade devido as complicações decorrentes do DM2. Entre 1900 e 2019, houve um aumento de 25% na idade média por incapacidade, por isso, em 2019

a idade média de mortalidade por diabetes no continente americano foi de 46,8 anos (GBD, 2022).

Além dos fatores ambientais relacionados ao nível de atividade física e padrão alimentar, existem ainda os fatores atribuídos à genética e idade. No entanto, sabe-se que a má alimentação e um ambiente obesogênico são os maiores fatores de risco para o diagnóstico da DM2. Uma dieta com padrão ocidental, caracterizada por alto consumo de carnes processadas, carboidratos refinados e açúcar livre tem se associado ao desenvolvimento da doença (GOTTHOLD *et al.*, 2018).

A projeção para os próximos anos, é que com o aumento da prevalência de obesidade em todas as idades, inversão da pirâmide etária e envelhecimento da população, o DM2 seja comum também em indivíduos com menor idade e que residam em países de baixa e média renda (TINAJERO; MALIK, 2021).

#### 4.1.2 Diabetes e Complicações no SNC

As complicações associadas ao diagnóstico de Diabetes podem ser divididas em microvasculares, ou seja, retinopatias, neuropatias e nefropatias e complicações macrovasculares, associadas ao sistema cardiovascular (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2016). Quando a doença não é tratada, e não há um controle glicêmico adequado, o prognóstico da doença é pior (TANCREDI *et al.*, 2015).

A hiperglicemia crônica acarreta em um quadro de inflamação endotelial e estresse oxidativo, dificultando a passagem sanguínea e promovendo lesões associadas às complicações microvasculares. A hipóxia tecidual e alterações vasculares que ocorrem em locais como retina, glomérulo renal e o endotélio, são algumas das razões pelo acometimento de complicações no DM2 (MENDANHA *et al.*, 2016).

As neuropatias diabéticas constituem uma complicação crônica do DM2, que é definida como a presença de sinais e sintomas relacionados à disfunção dos nervos. Por ser uma complicação precoce e silenciosa, muitos indivíduos não apresentam sintomas, ocasionando prejuízos futuros. Estima-se que pelo menos 25% dos indivíduos com DM2 sofram de neuropatia periférica diabética (NPD), apresentando lesão difusa, dores crônicas e comorbidades graves que podem impactar a qualidade de vida destes indivíduos (ROLIM *et al.*, 2017).

Além disso, a depressão é uma das comorbidades mais prevalentes no DM2. Indivíduos com DM2 tem duas vezes mais risco de desenvolver depressão quando comparado a indivíduos sem DM. Perda de interesse, somatização e transtornos cognitivos compõem o quadro da doença (HEGEMAN et al., 2012). Fatores de risco comum em ambas (obesidade, sedentarismo, estresse relacionado com condição crônica), assim como mecanismos inflamatórios e vasculares são alguns dos fatores que interligam às doenças (VAN SLOTEN et al., 2018)

O estudo multicêntrico “*International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression*” (INTERPRET-DD), realizado em mais de 14 países, verificou que 10,6% da amostra com DM2, tinha concomitantemente o transtorno depressivo maior. A depressão foi reportada com maior frequência em indivíduos do sexo feminino, com baixa prática de exercício físico, menor escolaridade e histórico de sintomas depressivos (LLOYD et al., 2018).

Estudos epidemiológicos mostram que a depressão, assim como a presença de hipertensão e dislipidemia, está relacionada com a piora cognitiva em indivíduos com DM2 (DECARLI et al., 2001). A hipertensão pode causar mudanças nas paredes vasculares, o que acarreta hipoperfusão, isquemia e hipóxia cerebral, contribuindo para o desenvolvimento de demência vascular ou doença de Alzheimer (SKOOG, 2006). Em relação à dislipidemia, verifica-se como um fator de risco não só para o desenvolvimento de aterosclerose, como também para doenças neurodegenerativas. Níveis elevados de colesterol circulante contribuem para o comprometimento na permeabilidade e integridade da barreira hematoencefálica (XUE-SHANG et al., 2016)

Uma revisão sistemática de 2016 mostrou um possível comprometimento na função cognitiva e um risco elevado de demência em pacientes com depressão e DM2 (SADANAND; BALACHANDAR; BHARATH, 2016). Foi observado também nestes indivíduos a piora da função cognitiva geral, linguagem, função executiva e memória (CHOW et al., 2022).

#### 4.1.3 Manejo Dietético do Diabetes

A DM2 é uma doença que pode ser evitada ou retardada com o adequado manejo dietético e por meio de alterações relacionadas ao estilo de vida. Os objetivos principais da terapia nutricional incluem a manutenção e perda de peso corporal, prevenção de complicações e metas individualizadas de níveis pressóricos, lipídicos e glicêmicos. A alimentação atua não só no manejo da doença, como também na prevenção desta e de outras doenças crônicas não transmissíveis (ADA, 2019). Estudos verificam que uma intervenção alimentar adequada tem impacto direto na redução dos níveis de hemoglobina glicada (PI-SUNYER *et al.*, 1997).

A abordagem nutricional inclui uma alimentação que engloba todos os grupos alimentares e que respeite as recomendações nutricionais adequadas para essa população (Franz *et al.*, 2010). O consumo dietético em indivíduos com DM2 apresenta recomendações similares ao da população em geral, sendo necessário uma prescrição individualizada e levando em conta aspectos como faixa etária, nível socioeconômico, cultura e regionalidade (IOM, 2000). As recomendações nutricionais podem ser verificadas no Quadro 5.

Quadro 5 – Necessidades nutricionais para indivíduos com DM2

<b>Nutrientes</b>	<b>Ingestão recomendada diária</b>
Carboidrato	45 a 60%; possibilidade de utilização de padrões alimentares com menor teor de carboidratos
Sacarose	Máximo a 5 a 10% do Valor Energético Total (VET)
Frutose	Não se recomenda o consumo de frutose
Fibra Alimentar	Mínimo de 14g por 1000kcal, 20g por 1000kcal
Gordura total	20 a 35% do VET, limitar saturados em até 10% e retirar trans
Proteína	15 a 20% do VET
Vitaminas e minerais	Seguem as mesmas recomendações da população em geral, por faixa etária

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes (2019)

O carboidrato, é o nutriente chave para o controle glicêmico. A quantidade de carboidrato ingerida tem associação direta com os níveis de glicemia. Por isso, nos últimos anos, o padrão alimentar com menor teor de carboidrato vem sendo

estudado e amplamente difundido. A literatura ainda é controversa quanto a efetividade da estratégia, comparação com uma dieta normoglicêmica e a padronização da quantidade de ingestão de carboidratos nesta dieta (Feinman *et al.*, 2015). À longo prazo, verifica-se que o padrão alimentar com menor quantidade de carboidrato não apresenta consistente redução no peso ou nas concentrações de hemoglobina glicada e parece ocorrer devido à menor adesão a dieta ao longo dos anos (PAPAMICHOU *et al.*, 2019).

Recomenda-se que o plano alimentar prescrito a indivíduos com DM2 contenham as quantidades recomendadas de carboidrato, proteína e lipídeos. Para o consumo de carboidratos deve-se incluir carboidratos complexos e fontes de fibras e principalmente, priorizar grãos integrais, frutas, legumes e verduras. Sugere-se também que haja restrição de alimentos que contenham adição de frutose, caracterizada pela ação industrial, como o xarope de milho, presente nos alimentos ultraprocessados (ADA, 2019).

A alimentação é crucial no manejo da DM2, no entanto, verifica-se uma falta de aderência à terapia medicamentosa e nutricional da doença, principalmente em adultos com maior idade e idosos. A não-adesão ao tratamento chega a ser de 50% entre os indivíduos com DM2 (ERNST, 2001). Além disso, existe uma relação direta entre a não adesão ao tratamento e o aumento de hospitalizações e mortes decorrentes da evolução da doença (GONZALEZ *et al.*, 2008).

Pesquisadores indicam o padrão alimentar predominantemente vegetariano, rico em fibras, como benéfico para o bom controle glicêmico no DM2, para o menor risco de desenvolvimento de desordens cognitivas e diminuição do risco de demência (Wu *et al.*, 2017). Por sua vez, o padrão alimentar mediterrâneo, um dos mais relacionados à função cognitiva, consiste no alto consumo de cereais integrais, frutas, vegetais, consumo moderado de laticínios e álcool (proveniente do vinho) e baixo consumo de carne vermelha (VAN DE REST *et al.*, 2015). A dieta é associada com a longevidade, melhora do perfil lipídico e menor risco de condições crônicas, como a demência e a doença de Alzheimer. Por essa razão, o padrão alimentar pode afetar positivamente a cognição (SCHWINGSHACKL *et al.*, 2014).

Além disso, a dieta pode influenciar a função cognitiva por meio da diminuição do estado inflamatório, risco cardiovascular e atenuação do estresse oxidativo (ZHAO *et al.*, 2012). Alguns nutrientes específicos como gorduras mono e

poli-insaturadas e micronutrientes como Vitamina C, E, B12, ácido fólico, flavonoides e carotenoides, parecem ter efeito positivo na cognição. Uma dieta abundante em frutas, vegetais e grãos integrais e seu efeito sinérgico, tem um impacto na modulação da inflamação e estresse oxidativo (LETTENEUR *et al.*, 2007). Atualmente, vem sendo estudado um link entre microbiota disbiótica e a neurodegeneração e neuroinflamação. Acredita-se ainda que a composição microbiana possa se relacionar ao desenvolvimento da demência (Sochocka *et al.*, 2013).

A prática regular de atividade física é também um importante coadjuvante no tratamento do DM2, já que é capaz de reduzir o nível de glicose sanguínea e promover a manutenção do peso corporal (MENDIS; DAVIS; NORRVING, 2015). Manter o consumo de gordura saturada para menos 10% do consumo diário, adequar o consumo de fibras (mínimo de 20g), reduzir o consumo de açúcares livres para menos de 5% do consumo calórico, melhorar a qualidade dos carboidratos consumidos e a manutenção da microbiota intestinal compõe parte do tratamento nutricional da doença (MUSSARDO *et al.*, 2019).

## **4.2 PANORAMA GERAL SOBRE COGNIÇÃO**

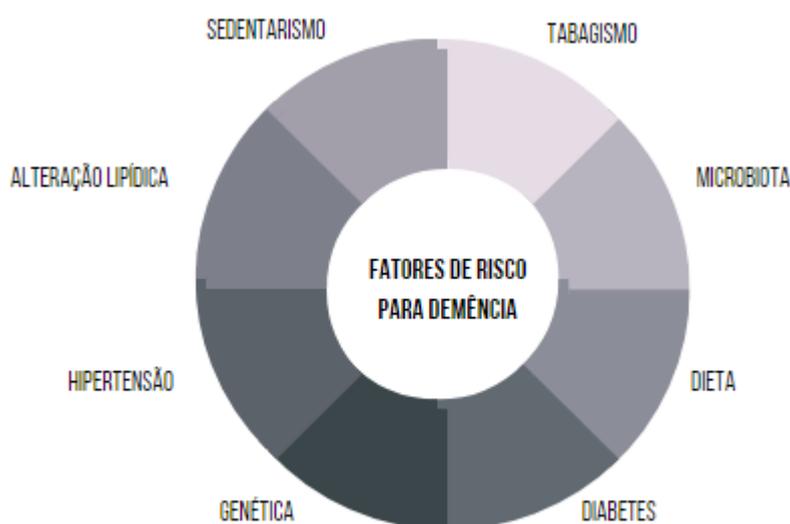
A cognição é caracterizada como uma série de domínios como linguagem, memória, atenção, função executiva, assim como habilidades sociais e comportamentais (GUEZ *et al.*, 2021). A disfunção cognitiva inclui desde prejuízos cognitivos como transtorno cognitivo leve, até casos mais severos de déficit cognitivo, como demências. O déficit da função cognitiva é descrito como alterações negativas em um conjunto de funções cerebrais que incluem memória, linguagem, função executiva, atenção, percepção e comportamento social (Palta *et al.*, 2014).

As formas mais conhecidas de demência são a doença de Alzheimer e a demência vascular. A demência pode ser definida como um declínio crônico e progressivo cognitivo e comportamental que acarreta restrições para as atividades diárias. No começo do Século 20, o desenvolvimento da aterosclerose e o aumento da idade eram os principais fatores de risco para demência, a partir daí verificou-se que alterações vasculares eram responsáveis pelo comprometimento cognitivo (CAIXETA, 2006). Com o envelhecimento, por exemplo, há o aumento da

deterioração da parede capilar e acúmulo eritrocitário, resultando no aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e no declínio cognitivo vascular (SCHREIBER *et al.*, 2013).

A doença de Alzheimer, o tipo mais comum de demência, é caracterizada por uma progressiva perda de memória e de função cognitiva (BIESSELS *et al.*, 2006). A projeção é de que em 2050 cerca de 152 milhões de indivíduos apresentem alguma forma de demência e que a população aumente de 5,8 milhões para 13,8 milhões de indivíduos com a doença de Alzheimer (ZHANG *et al.*, 2021). O DM2 apresenta um importante papel como fator de risco na demência, assim como mostra a figura 1 (QUERFURTH *et al.*, 2010; SINGH *et al.*, 2022).

Figura 1. Fatores de risco envolvidos no desenvolvimento da demência



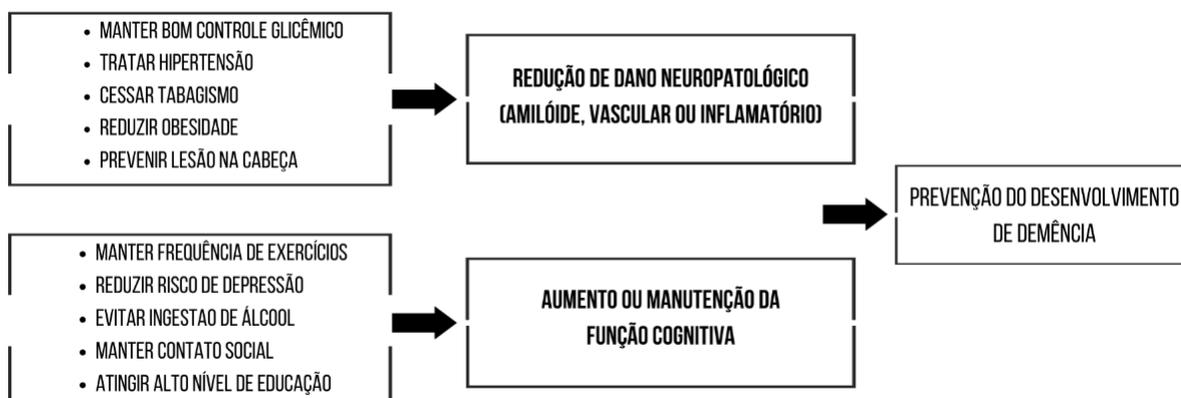
Fonte: Autora, 2023 (adaptado de SINGH *et al.*, 2022)

O risco elevado de desenvolvimento de demência em indivíduos com DM2 está relacionado com o aumento da idade, etnia, diminuição da escolaridade, presença de depressão, complicações macro e microvasculares e maior duração da doença (MAYEDA *et al.* 2015). Indivíduos hispânicos e não hispânicos negros apresentaram pior performance cognitiva quando comparado a não hispânicos brancos, no entanto, estes resultados parecem ocorrer devido ao atraso no diagnóstico de declínio cognitivo destas populações (LIN *et al.*, 2021). Baixa escolaridade, questões socioeconômicas, condições precárias de moradia e falta de

acesso à recursos relacionados ao sistema de saúde podem ser fatores preponderantes para o aumento do risco de declínio cognitivo (POHL et al., 2021).

A demência vem se tornando uma crescente questão de saúde pública e atualmente é a sétima causa de morte entre idosos mundialmente (LYNCH et al., 2020). Ainda não há tratamento disponível para demência, embora o estilo de vida seja considerado um fator de risco que se controlado possa retardar a progressão da doença (GBD, 2019). Dentre os potenciais fatores de risco, encontram-se menor nível de escolaridade, hipertensão, dificuldade de audição, tabagismo, obesidade, depressão, sedentarismo, diabetes e pouco contato social (LIVINGSTON et al., 2020). Indivíduos que apresentam comprometimento cognitivo leve podem desenvolver a doença de Alzheimer após décadas, por isso é necessário trabalhar com intervenções no início dos primeiros sinais (HODSON et al., 2018). A figura 2 mostra possíveis mecanismos capazes de prevenir a evolução dos estágios da demência

Figura 2. Mecanismos capazes de reduzir o potencial dos fatores de risco na demência



Fonte: Autora, 2023 (adaptado de LIVINGSTON et al., 2020)

#### 4.2.1 Cognição e *Diabetes Mellitus do Tipo 2*

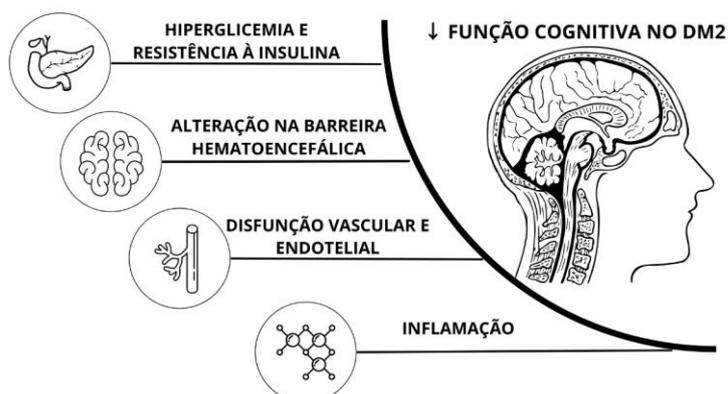
Historicamente, já haviam alegações de que o diabetes promoveria alterações cerebrais, tendo em vista que os indivíduos com a doença tinham reclamações referentes à perda de memória e dificuldade de atenção. Em 1922, Miles *et al.* mostrou que indivíduos com DM2 teriam piores resultados em testes de memória e de atenção (MILES; ROOT, 1922). No entanto, apenas em 2014, a disfunção cognitiva foi incluída nos *guidelines* como uma possível complicação do DM2 (DUNNING; SINCLAIR; COLAGIURI, 2014).

Embora a glicose seja a principal fonte de energia para o encéfalo, sua utilização não é dependente da insulina. Os transportadores de glicose GLUT 1 e GLUT 3 são os transportadores mais abundantes no encéfalo e não necessitam de insulina para efetivar o seu transporte. Contudo, transportadores insulino-dependentes, como o GLUT4, também são expressos em algumas regiões cerebrais (GRILLO et al., 2009). A insulina se liga aos seus receptores no sistema nervoso por meio da barreira hematoencefálica e o transporte pode ser dificultado na presença de inflamação, obesidade, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, aumento da idade e na presença de DM2 (BANKS; OWEN; ERICKSON, 2012).

A presença de transportadores insulino-dependentes é mais prevalente em regiões como hipocampo e córtex frontal, envolvidas em aspectos cognitivos como memória e atenção (NETH; CRAFT, 2017). A chegada da insulina induz a translocação do GLUT4 e aumenta o fluxo de glicose em períodos que necessitem de maior demanda metabólica e cognitiva (PEARSON-LEARY; MCNAY, 2016).

A diminuição da sensibilidade insulínica no encéfalo é descrita como a menor capacidade de resposta das células cerebrais à ação da insulina. A resistência à insulina pode atrapalhar desde o transporte pela barreira hematoencefálica até a diminuição da expressão de receptores de insulina (GARCIA-SERRANO et al., 2020). Resistência à insulina e níveis elevados de glicemia causam privação de energia a nível cerebral, acarretando com o passar do tempo em alterações cerebrais crônicas (JOSHI et al., 2021). Ambas, DM2 e demência compartilham mecanismos fisiopatológicos, como alterações vasculares e metabólicas relacionadas a sinalização e resistência à insulina (ARNOLD *et al.*, 2018). A figura 3 sintetiza os principais mecanismos propostos para o declínio cognitivo associado ao DM2.

Figura 3- Mecanismos associados ao declínio cognitivo em indivíduos com DM2



Fonte: Autora, 2023

Foi demonstrada a associação entre doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, com o prejuízo na sensibilidade à insulina no sistema nervoso central (KLEINRIDDERS et al., 2014). Alguns pesquisadores denominam a doença de Alzheimer como o DM3, já que devido a diminuição da sensibilidade à insulina no Sistema Nervoso Central, há o acúmulo de neurotoxinas e neurodegeneração cerebral (NGUYEN et al., 2020). Atrofia cerebral, aumento da formação de peptídeos beta amiloides e consequente hiperfosforilação da proteína tau no encéfalo, são mecanismos envolvidos no desenvolvimento do Alzheimer e vem sendo estudados sobre sua relação com o diabetes (KIM et al., 2020).

O DM2 e a doença do Alzheimer são caracterizadas pela formação de moléculas beta-amiloides, oligômeros tóxicos para a células neuronais. A agregação de peptídeos amiloides está relacionada a progressão da doença de Alzheimer (HAMLEY et al., 2012). A redução da insulina no encéfalo associada a inflamação, e o estresse oxidativo, seriam os responsáveis pelo acúmulo das moléculas no DM2 (BLASKO et al., 2004).

O tecido cerebral de indivíduos com DM2 que apresentam declínio cognitivo, além da formação de beta amiloides, também contém amilina, um peptídeo secretado e sintetizado em conjunto com a insulina. O excesso deste peptídeo e a deposição de oligômeros levariam a uma resposta inflamatória e poderiam induzir alterações neurológicas (SRODULSKI et al., 2014). Um estudo pré-clínico verificou relação da elevação de citocinas pró inflamatórias como TNF-  $\alpha$  (Fator de necrose

tumoral alfa) e IL-6 (Interleucina 6) com a maior expressão de amilina (WESTWELL-ROPER *et al.*, 2011).

Além destes mecanismos associados a doença de Alzheimer, outro mecanismo estudado é o de fosforilação da proteína tau. A proteína tau é responsável por estabilizar o microtúbulo localizada no neurônio, responsável pelo citoesqueleto celular. Na doença de Alzheimer, a fosforilação da proteína causa alterações morfológicas na estrutura cerebral levando ao desenvolvimento da doença (MOHANDAS *et al.*, 2009). Embora alguns mecanismos fisiopatológicos sejam compartilhados por ambas as doenças, ainda são necessários mais estudos para elucidar as diferenças e similaridades compartilhadas (MICHAILIDIS *et al.*, 2022).

A literatura mostra que o risco aumentado do desenvolvimento de demência em indivíduos com DM2, ocorre principalmente por conta de mudanças metabólicas relacionadas a fatores como produção de espécies reativas ao oxigênio e metabolismo anormal de lipídeos e glicose (SUN *et al.*, 2020). O DM2 é associado com a disfunção endotelial atuando no acúmulo lipídico e alteração no metabolismo lipídico, assim como na formação de produtos de glicação avançada (AGEs). A disfunção endotelial, deste modo, resulta na redução do fluxo sanguíneo e dano neuronal, diminuindo a irrigação de oxigênio para o encéfalo (KIM *et al.*, 2020).

O processo fisiopatológico do DM2 está relacionado com a alteração da homeostase encéfalo vascular. A isquemia gerada pela disfunção endotelial pode promover aumento da apoptose de células endoteliais vasculares e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica. Por meio disso, alterações vasculares no DM2 podem levar a acidente cerebrovascular e demência vascular (Mazzone, 2008). A disrupção e consequente aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica estaria associado a piora da função cognitiva (JANELIDZE *et al.*, 2017).

A hiperglicemia recorrente também é considerada a principal causa do processo de toxicidade da formação dos AGEs (MOHAMMEDI *et al.*, 2017). Os AGEs são compostos produzidos de maneira endógena por meio da reação enzimática irreversível entre açúcares e aminoácidos livres e podem ser sintetizados também por meio da reação de *Maillard* na alimentação e por meio da utilização do cigarro (KELLOW; COUGHLAN, 2015).

O processo de glicação dos AGEs depende da disponibilidade de substrato endógeno, por isso, a produção é acelerada em ambientes que possuam o aumento da disponibilidade de glicose. Envelhecimento e exposição crônica à altas quantidades de glicose, como no caso de diabetes, levam ao acúmulo dos AGEs, que por sua vez podem gerar danos na formação de proteínas (FISHMAN, 2018). A formação excessiva de AGEs resulta em um quadro de inflamação e estresse oxidativo, sendo um dos responsáveis pelo dano celular (YAN et al., 2006).

Na alimentação, a forma de cocção está associada a maior produção exógena destes produtos de glicação avançada. Cocção em altas temperaturas como grelhar, fritar e assar levam ao aumento da circulação de AGEs (AHMED, 2005). Por isso, acredita-se que indivíduos com declínio cognitivo leve poderiam se beneficiar com uma intervenção dietética, por meio de formas de cocção como ensopados e cozidos, como foco na alteração da forma de cocção dos alimentos (LOTAN *et al.*, 2021).

Um estudo pré-clínico demonstrou ainda que o diabetes contribui para um déficit na neuroplasticidade, afeta negativamente a integridade morfológica do hipocampo, assim como propicia neurogênese hipocampal reduzida, e por isso, contribui para o declínio cognitivo (HO; SOMMERS; LUCKI, 2013). Um estudo caso-controle observou mais isquemia cerebral, menor massa cinzenta e volume hipocampal em indivíduos com DM2 quando comparado ao grupo sem a doença, assim como pior performance nos testes cognitivos (MORAN *et al.*, 2013).

O DM2, está associado a um declínio cognitivo que inclui principalmente prejuízos de memória, diminuição da velocidade psicomotora e função executiva diminuída no lóbulo frontal (KIM, 2019). Sugere-se que essas disfunções cognitivas possam estar relacionadas com o pior prognóstico e maior tempo de doença (ZHEN *et al.*, 2018), quanto maior a duração da doença, mais provável é a presença de alterações cognitivas (RAWLING et al., 2019)

Acredita-se, no entanto, que o mau controle glicêmico seria um preditor da função cognitiva, independentemente da idade ou tempo de doença (HULL *et al.*, 2008). Em adultos, o controle glicêmico é um dos principais fatores associados com a gravidade da atrofia cerebral, avaliada por neuroimagem (STRACHAN *et al.*, 2011). Portanto, os dados da neuroimagem fortalecem ainda mais a relação entre o mau controle dos níveis glicêmicos e o declínio da função cognitiva (KIM, 2019). Um

controle rigoroso dos níveis de glicemia pode representar uma peça importante na redução do declínio cognitivo (ZHENG *et al.*, 2021).

#### 4.2.2 Cognição e BDNF

O encéfalo tem um importante papel na regulação da homeostase glicêmica (SCHWARTZ *et al.*, 2013). Alterações no metabolismo da glicose e diminuição de ATP podem afetar a função sináptica cerebral (FOLCH *et al.* 2019). A hiperglicemia crônica tem sido investigado como preditor do declínio cognitivo em humanos. Para estimular o transporte de glicose e a biogênese mitocondrial, neurotrofinas como o BDNF vem cada vez mais sendo estudadas (ASHRAF *et al.*, 2013), já que parecem estar envolvidas na sinalização do metabolismo da glicose (XU *et al.*, 2003)

As neurotrofinas são fatores de crescimento responsáveis pela sobrevivência, desenvolvimento e função neuronal (PEZET; MCMAHON, 2006). Dentre elas, o “Fator neurotrófico derivado ao encéfalo - (BDNF) (em inglês: “*Brain-derived neurotrophic factor*”) é uma neurotrofina descoberta em 1982, ligada a memória de longo prazo (BARDE; EDGAR; THOENEN, 1982). O BDNF está relacionado ao desenvolvimento, regeneração e maturação neuronal, à atividade sináptica no Sistema Nervoso Central e a redução da neuroinflamação (NURJONO; LEE; CHONG, 2012).

As neurotrofinas, principalmente o BDNF, estão associadas com a fisiopatologia de diversas doenças neurodegenerativas e psiquiátricas e por isso seus níveis estão diminuídos na presença de doenças como doença de Parkinson, doença de Alzheimer e doença de Huntington (MIRANDA *et al.*, 2019). A expressão deste fator neurotrófico ocorre no momento de transcrição e tradução do DNA e é capaz de regular a transmissão sináptica excitatória e inibitória (Wardle *et al.*, 2003).

O BDNF periférico pode ser coletado pelo soro e plasma a partir de uma venopunção. A neurotrofina atravessa a barreira hematoencefálica no encéfalo e atinge a corrente sanguínea. Para a coleta sanguínea, o nível sanguíneo e o cerebral têm alta correlação, portanto, a dosagem sanguínea pode demonstrar possíveis alterações no BDNF localizado no líquido cefalorraquidiano (Karege *et al.*, 2005). O mecanismo de ativação do processo de sinalização do BDNF é regulado pelo receptor

cinase B de tropomiosina (TrkB). A expressão aumentada de TrkB é capaz de reduzir mudanças cerebrais, através do crescimento dendrítico, arborização dendrítica neuronal e morfogênese espinhal (GUO; NAGAPPAN; LU, 2018).

Devido a sua maior expressão no hipocampo, no córtex, na amígdala e no cerebelo, o BDNF tem se mostrado um bom indicador da cognição, já que modula a transmissão sináptica e neuroplasticidade (JAMALI; SHAHRBANIAN; MORTEZA TAYEBI, 2020). O BDNF é capaz de controlar a atividade de neurônios glutamatérgicos e promover o aumento do potencial a longo prazo, por isso é correlacionado com o aprendizado e memória (ZHENG et al., 2012). Níveis adequados de BDNF estão associados com a flexibilidade cognitiva e consequentemente, ao fortalecimento da memória, já níveis reduzidos de BDNF, além de fazer parte do processo fisiológico do envelhecimento, estão associados ao declínio cognitivo (MIRANDA et al., 2019).

Poucos estudos exploram a relação do consumo alimentar com os níveis de BDNF. Um estudo pré-clínico recente verificou que os níveis de BDNF aumentaram no corpo estriado de ratos, por meio de uma “Dieta de Cafeteria”, que mimetiza uma dieta padrão ocidental. A dieta era caracterizada por um alto teor de sal, açúcar e gordura. Todavia, não houve alteração nos níveis de BDNF na região hipocampal (VINDAS-SMITH et al., 2022). Em modelos animais, o BDNF demonstrou estar envolvido na regulação do apetite e consumo alimentar, assim como na diminuição dos níveis de glicemia em ratos com diabetes e obesidade (NAKAGAWA et al., 2000).

O BDNF foi estudado também em indivíduos com o transtorno depressivo maior. Com base em diferentes meta-análises foi observado níveis mais baixos do BDNF em indivíduos com depressão (BUS et al., 2014). O BDNF parece ser modulado através de aspectos como sono, atividade física, depressão e estresse (KOTANI et al., 2012). Além disso, variantes genéticas do BDNF foram associadas a hiperfagia e obesidade severa (FAIRBROTHER et al., 2018).

A prática de exercício físico é capaz de aumentar os níveis séricos de BDNF, assim como outros fatores neurotróficos, mediante o aumento de neuroplasticidade e melhora da função cognitiva, tanto em modelos animais, quanto em seres humanos. Além do exercício físico ter papel no aumento da produção desses fatores neurotróficos, ele pode também auxiliar na proliferação e crescimento celular.

Em geral, exercícios do tipo aeróbicos são capazes de aumentar a expressão de BDNF em ratos (DE SOUSA FERNANDES *et al.*, 2020).

Ademais, o sono tem um papel importante na função cognitiva, principalmente relacionado à memória e à plasticidade sináptica. O estresse e a insônia por causarem prejuízo à qualidade do sono, promovem alterações a longo prazo na estrutura cerebral (ZIEGENHORN *et al.*, 2007). Uma boa qualidade de sono é essencial para a função cognitiva, verificando um importante papel no processamento e consolidação da memória (ABEL *et al.*, 2013). Os níveis de BDNF parecem ser menores em indivíduos que apresentam distúrbios relacionados ao sono (DEUSCHLE *et al.*, 2018).

A privação do sono reflete as concentrações do BDNF hipocampal e cortical, assim como os níveis de BDNF plasmático (RAHMANI; RAHMANI; REZAEI, 2020). A insônia, por si só, já é capaz de gerar uma diminuição nos níveis do BDNF. Sugere-se que a qualidade do sono seja um fator intermediário entre o estresse e os níveis de BDNF, já que por meio do estresse crônico ocorre a desregulação do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal, comprometimento da qualidade do sono e diminuição dos níveis de BDNF, em modelos animais (GIESE *et al.*, 2013). A figura 4 sumariza algumas das principais funções do BDNF e suas possíveis modulações ambientais desempenhadas.

Figura 4 - Principais funções do BDNF e efeitos do ambiente no marcador



Autora, 2023

Krabbe *et al.* investigou a relação entre o BDNF e o metabolismo glicídico, e verificou que os níveis de BDNF estavam diminuídos em indivíduos com DM2, quando comparadas ao grupo sem a doença (KRABBE *et al.*, 2007). No entanto, a literatura ainda é controversa, Suwa *et al.* encontrou níveis elevados de BDNF em

mulheres com a doença recém-diagnosticadas (SUWA *et al.*, 2006). Ao que tudo indica, em indivíduos com DM2, a hiperglicemia leva ao acúmulo exagerado dos AGEs o que acarreta em inflamação, agregação plaquetária e dano celular. O ambiente inflamatório e a agregação plaquetária estariam associados a redução dos níveis plasmáticos do BDNF (SOAITA, 2017).

De acordo com uma revisão sistemática recente, de 2021, indivíduos diabéticos apresentam menores níveis de BDNF plasmático quando comparados a indivíduos saudáveis. Mesmo assim, não foi verificada correlação entre as concentrações de BDNF e de parâmetros glicêmicos (DAVARPANA *et al.*, 2021). Ortiz *et al.* demonstrou associação entre o declínio cognitivo e níveis diminuídos de BDNF em uma amostra de indivíduos com Diabetes (MURILLO ORTÍZ *et al.*, 2016). Sugere-se ainda que os níveis de BDNF possam estar relacionados não só ao metabolismo do perfil glicídico, como também a marcadores inflamatórios (BOYUK *et al.*, 2014).

### 4.3 ESTADO NUTRICIONAL

A obesidade é conceituada por uma deposição de excesso de tecido adiposo e gordura corporal, que pode ser verificada de maneira simplista pelo Índice de Massa Corporal (IMC) igual ou superior a 30kg/m<sup>2</sup>. Aproximadamente 604 milhões de pessoas em todo o mundo têm algum grau de obesidade (SARMA; SOCKALINGAM; DASH, 2021). Todavia, um diagnóstico nutricional baseado apenas na utilização do índice pode não refletir a realidade, tendo em vista que o IMC não representa a distribuição e composição corporal, de gordura e massa magra (LOTTA *et al.*, 2018).

O sobrepeso e a obesidade são os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DM2, o que pode explicar o aumento da prevalência da doença. O excesso de tecido adiposo está associado com a inflamação sistêmica, o que pode desencadear resistência à insulina e prejuízo na função das células  $\beta$ , pontos-chaves envolvidos na fisiopatologia do DM2 (SAVAGE; PETERSEN; SHULMAN, 2005). Além disso, a obesidade é associada à inflamação, estresse oxidativo e desordens metabólicas e por isso, predispõe doenças como hipertensão, dislipidemias e doenças cardiovasculares (SARMA; SOCKALINGAM; DASH, 2021). Este estado nutricional

pode estar associado ainda a mudanças estruturais e funcionais no encéfalo (NGUYEN et al., 2014)

A síndrome metabólica é uma condição heterogênea que envolve diversos fatores de risco cardiovascular, tais como adiposidade visceral, hipertensão, alteração no perfil glicêmico e dislipidemia (GAMI et al., 2007). Indivíduos que integram os componentes da síndrome metabólica apresentam inflamação de baixo grau crônica e risco cardiovascular (FRANCESCHI et al., 2018). De acordo com a comissão da The Lancet, a síndrome metabólica compõe alguns dos fatores de risco já estabelecidos para o desenvolvimento da demência (LIVINGSTON et al., 2017).

#### 4.3.1 Estado Nutricional associado à função cognitiva

O termo “*diabesity*” (Diabetes e Obesidade) foi introduzido em um estudo, após verificar que indivíduos com ambas as doenças estariam mais propensos ao desenvolvimento do declínio cognitivo (ARNOLD et al., 2018). Uma associação negativa entre IMC e aspectos cognitivos é encontrada na literatura científica (DYE et al., 2017). Estudos de neuroimagem revelaram alterações morfológicas em indivíduos com obesidade e síndrome metabólica (TANAKA et al., 2020). Além disso, a obesidade é associada com a atrofia neuronal já que o IMC elevado é associado a um menor volume cerebral no córtex temporal, frontal e occipital, atrofia da massa cinzenta e integridade cerebral reduzida (GUNSTONE et al., 2008).

Embora a interação entre obesidade e cognição ainda seja pouco estudada, evidências mostram que indivíduos adultos com obesidade e disfunções metabólicas apresentam maior risco de desenvolver demência (KIVIPELTO et al., 2018). Verifica-se também uma associação entre obesidade e um número aumentado de lesões cerebrais. Essas lesões são chamadas de hiperintensidade de matéria branca e estão aumentadas no declínio cognitivo e demência (ALKAN et al., 2019). Indivíduos com síndrome metabólica apresentam um maior volume de hiperintensidade de matéria branca, e essas são associadas com a gordura visceral. Paradoxalmente, a gordura subcutânea parece ter um efeito protetor no desenvolvimento destas lesões (NAM et al., 2019).

Uma meta-análise de estudos transversais verificou associação entre obesidade e diminuição da performance cognitiva, em uma amostra de adultos entre

19 e 63 anos (SMITH *et al.*, 2011). A composição corporal parece expressar um papel importante na associação, visto que a gordura visceral é um melhor preditor cognitivo quando comparado a adiposidade corporal como um todo (KERWIN *et al.*, 2011). Maior deposição de gordura visceral poderia contribuir para um menor volume cerebral, independentemente da presença de resistência à insulina ou maior IMC (DEBETTE *et al.*, 2010).

Mediante a análise de diferentes fenótipos metabólicos na cognição de homens adultos, foi verificado que obesidade e síndrome metabólica foram negativamente associadas com a cognição. A obesidade por si, associada a outras doenças como DM2, doença vascular cerebral, hipertensão e anormalidades metabólicas podem mediar ou piorar o déficit cognitivo destes indivíduos (SINGH-MANOUX *et al.*, 2012). Embora haja associação da obesidade com o declínio cognitivo leve, a literatura não confirma se o declínio ocorre de maneira independente às comorbidades associadas à obesidade e com as variáveis como idade e escolaridade (PRICKETT; BRENNAN; STOLWYK, 2015).

Em relação aos níveis de BDNF em indivíduos com obesidade, a literatura ainda não é clara. Sandrini *et al.* verificou através de uma meta-análise que o estado nutricional de obesidade não teria relação com a diminuição do BDNF (SANDRINI *et al.*, 2018), embora outros estudos demonstraram uma correlação negativa entre BDNF e IMC (GOLTZ *et al.*, 2017; RAHARJO *et al.*, 2021). Além da redução dos níveis de BDNF, a obesidade pode ser capaz de causar disfunção na permeabilidade da barreira hematoencefálica, levando a passagem de citocinas pró inflamatórias e dano no sistema nervoso (PUGAZHENTHI *et al.*, 2017)

Em contrapartida, Qizilbash *et al.* demonstrou através de um estudo prospectivo, em que acompanhou os participantes por 15 anos, que indivíduos adultos ou idosos com baixo peso tinham um risco mais elevado de desenvolver demência no final do estudo (QIZILBASH *et al.*, 2015).

A presente pesquisa visa relacionar o estado nutricional, por meio da análise do consumo alimentar, índices bioquímicos, IMC e composição corporal com a função cognitiva em indivíduos com DM2. O DM2 está associado tanto ao prejuízo cognitivo, quanto a um pior estado nutricional, no entanto, existem poucos estudos relacionando o papel do estado nutricional na diminuição ou aumento do declínio cognitivo em pacientes com DM2. Alguns dos estudos encontrados na literatura que

correlacionam os níveis de BDNF com algum aspecto do estado nutricional podem ser verificados no quadro abaixo (Quadro 6). A hipótese da presente pesquisa é que o estado nutricional pode desempenhar um papel importante no declínio cognitivo em indivíduos com DM2.

Quadro 6 – Estudos que verificam correlação das concentrações de BDNF e marcadores do estado nutricional

<i>Autor/Ano</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Amostra</i>	<i>Marcadores do estado nutricional</i>	<i>Correlação</i>	<i>Conclusão</i>
<i>Boyuk, 2014</i>	<i>Caso-controle</i>	<i>121</i>	<i>IMC; Circunferência de cintura; exames bioquímicos</i>	<i>BDNF e níveis de glicose sanguínea e parâmetros metabólicos</i>	<i>↑ BDNF em indivíduos com DM2. Correlação positiva entre BDNF e leucócitos BDNF pode contribuir para alteração do metabolismo glicídico, lipídico e inflamação</i>
<i>Krabbe, 2007</i>	<i>Caso-controle</i>	<i>233</i>	<i>IMC; exames bioquímicos</i>	<i>BDNF e níveis de glicose sanguínea</i>	<i>Associação inversa entre níveis de BDNF e glicemia. Nenhuma associação entre insulina plasmática e BDNF ↑IMC ↓ BDNF</i>
<i>Fujinami, 2008</i>	<i>Caso-controle</i>	<i>112</i>	<i>IMC; exames bioquímicos</i>	<i>BDNF e biomarcadores da resistência à insulina</i>	<i>↓ BDNF em indivíduos com DM2. Associação entre insulina, HOMA-IR e níveis de BDNF</i>
<i>Suwa, 2006</i>	<i>Caso-controle</i>	<i>24</i>	<i>IMC, % de gordura corporal (dobra tricipital e subescapular); gordura visceral e subcutânea; circunferência da cintura; exames bioquímicos;</i>	<i>BDNF e parâmetros metabólicos e antropométricos</i>	<i>↑ BDNF em mulheres com DM2 recém-diagnosticadas. Associação entre níveis de BDNF e IMC, % de gordura e gordura subcutânea.</i>

Fonte: Autora, 2022

## **5. MÉTODOS**

### **5.1 Caracterização do estudo**

A presente pesquisa trata-se de um estudo transversal, de caráter exploratório. O estudo ocorreu no Centro de Ciências da Saúde na Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC. O projeto de pesquisa é vinculado à linha de Pesquisa 2 (Estudo Dietético e Bioquímico relacionado com o estado nutricional) do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da UFSC e ao grupo de pesquisa do CNPq de Neurociência nutricional translacional.

### **5.2 População do estudo**

A população do estudo foi constituída por indivíduos adultos de ambos os sexos, residentes na Grande Florianópolis, recrutados por meio de divulgação da pesquisa na Universidade Federal de Santa Catarina; em Associações locais de indivíduos portadores de diabetes, como ao Grupo de Apoio ao Diabético e a Associação de Diabéticos da Grande Florianópolis; e por mídias sociais.

A amostra do estudo foi selecionada com base nos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos (Quadro 7). Os pesquisadores realizaram a triagem dos indivíduos a fim de identificar aqueles que eram elegíveis para o estudo. Os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar da pesquisa e assinaram digitalmente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os participantes poderiam desistir da pesquisa a qualquer momento, sem quaisquer consequências, sendo garantido todos os aspectos éticos para pesquisas em humanos.

Quadro 7 – Critérios de Inclusão e Exclusão do Estudo

<b>Critérios de Inclusão</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos alfabetizados com idade igual ou superior a 18 anos</li> <li>• Diagnóstico prévio de DM2</li> <li>• Ter exames recentes de no máximo 6 meses referentes ao metabolismo glicídico e lipídico</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Critérios de Exclusão</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificuldade de deambulação, fala, leitura, visão e audição</li> <li>• Doenças neurológicas pré-existentes como Alzheimer, doença de Huntington, Parkinson e Demência</li> <li>• Ter tido Acidente Vascular Central e Periférico anteriormente</li> </ul>

Fonte: Autora (2022)

### 5.3 Cálculo do Tamanho da amostra

O tamanho da amostra do estudo foi previsto a partir do cálculo amostral com o auxílio do software *G\*Power* (versão 3.1.9.7), através de um modelo de correlação bivariada. Para o cálculo, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson de SUWA et al, 2006, da correlação entre as concentrações de BDNF e IMC. Foi considerado o valor de alfa de 0,05 e um poder de estudo de 80%. Com o acréscimo de 20% para possíveis perdas, foi encontrado o valor de 31 indivíduos para compor a amostra do estudo.

### 5.4 Etapas da pesquisa

Os indivíduos que atenderam aos critérios de elegibilidade e aceitaram participar da pesquisa, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), responderam questionários referentes à características sociodemográficas (idade, sexo, cor, renda, estado civil, escolaridade, tempo de doença (DM), presença de comorbidades, medicamentos e fumo), prática e frequência de atividade física, sintomas de depressão e ansiedade e qualidade do sono de forma remota, tendo em vista que eram questionários autoaplicáveis.

Para o preenchimento dos questionários foi utilizada a plataforma Google Forms. Caso o participante não tivesse acesso à internet ou facilidade para preencher

o formulário, o mesmo poderia ser preenchido em um computador na etapa presencial da coleta de dados da pesquisa, sem interferência dos pesquisadores.

Após a finalização da etapa online, os participantes foram convocados para o momento presencial da pesquisa, no Centro de Ciências da Saúde (CCS/UFSC). Na data pré-agendada da coleta, foram aplicados questionários referentes a cognição (Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e Teste de Trilhas Parte A & B), coleta sanguínea para análise dos níveis de BDNF, aferição de peso e altura para verificação do Índice de Massa Corporal (IMC), e por fim, foram submetidos ao exame de densitometria computadorizada por absorciometria radiológica de dupla energia (DXA) para investigação da composição corporal (gordura corporal e massa magra).

A coleta de sangue e aplicação dos testes cognitivos foram realizadas em salas de aula da Pós-graduação. A coleta sanguínea foi realizada com o auxílio de uma técnica em enfermagem. A avaliação do IMC e composição corporal foram realizadas no Laboratório de Composição Corporal do Departamento de Nutrição da UFSC. Para a separação e análise da amostra foi utilizado o Laboratório de Pesquisa em Lipídeos, Antioxidantes e Aterosclerose, coordenado pelo Professor Dr. Edson Luiz da Silva.

No final da coleta presencial, os participantes foram orientados quanto ao preenchimento de um registro alimentar de 3 dias, que posteriormente foi enviado aos pesquisadores, para a verificação do consumo alimentar. Ao longo de todo o processo, os participantes foram orientados quanto às instruções e riscos de cada etapa. Ademais, foi solicitado aos participantes que trouxessem exames recentes no momento presencial da pesquisa, realizados no período máximo de 6 meses, referentes ao metabolismo glicídico e lipídico, para posterior análise. As etapas da pesquisa, assim como a coleta de dados está apresentada de forma detalhada na figura 5, mostrada abaixo.

Ao final do estudo, em contrapartida, o participante recebeu orientações gerais sobre alimentação no DM2, assim como material físico com as mesmas orientações, com o intuito de auxiliar no tratamento da doença (Apêndice 1). Ademais, o participante recebeu um relatório sobre o seu desempenho nos questionários realizados e os resultados referentes aos testes e instrumentos utilizados ao longo da coleta de dados.

Figura 5 – Delineamento das etapas de pesquisa



Fonte: Autora, 2022

## 5.5 Coleta de dados

### 5.6.1 Caracterização da População do Estudo

Para a caracterização da população do estudo foram coletados dados sobre: idade, sexo, cor, escolaridade, renda, estado civil, hábito tabágico, tempo de doença (DM), uso de medicamentos e presença de outras comorbidades. A caracterização da amostra foi coletada através de um questionário online via “*Google Forms*”, enviado para os participantes no início da coleta de dados.

### 5.6.2 Caracterização do Estado Nutricional

#### 5.6.2.1 Consumo Alimentar

A estimativa do consumo dietético atual dos participantes foi realizada por meio da aplicação de um Registro Alimentar de 3 dias (Anexo 2). O método foi escolhido tendo em vista que é prospectivo e não depende da memória, embora necessite de maior disponibilidade e tempo do participante (BINGHAM *et al.*, 1994).

Ao final do momento presencial da coleta, o entrevistador orientou o participante a anotar tudo o que foi consumido ao longo de três dias, sendo 1 dia de final de semana e 2 dias da semana. Além disso, o entrevistador deixou claro que a alimentação deveria ser realizada de forma usual, sem alterações, tendo em vista que a estimativa de consumo seria utilizada para fins de análise de consumo para a pesquisa. Um material fotográfico para auxílio da anotação das medidas caseiras foi enviado de forma online aos participantes (A. A. B. FILHO, 2014). Os pesquisadores enviaram lembretes frequentes via whatsapp e estavam disponíveis para possíveis questionamentos relacionados ao preenchimento do registro alimentar.

As medidas caseiras foram transformadas em gramas/mililitros com o auxílio dos valores de referência apresentados na Tabela para Avaliação do Consumo Alimentar por Medidas Caseiras (ABV, 2004), Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TBCA, 2023) e Tabela de Composição Alimentar (TACO, 2011) como material de apoio. Caso algum alimento não constasse nas tabelas citadas, uma ficha técnica de cada preparação era confeccionada, assim como uma busca de rótulos dos alimentos consumidos.

Para a estimativa da quantidade de energia e nutrientes, utilizou-se uma tabela específica no Excel. A partir dos dados coletados foi possível fazer uma estimativa do consumo de macronutrientes e micronutrientes, especificamente de carboidratos, lipídeos, proteínas e fibras e fazer uma associação com as outras variáveis coletadas.

#### 5.6.2.2 Índice de Massa Corporal e Composição Corporal

A coleta do peso, altura e composição corporal dos participantes foi realizada no momento presencial da coleta de dados, no Laboratório de Composição Corporal do Departamento de Nutrição, no Centro de Ciências da Saúde da UFSC.

Para a aferição do peso os participantes foram orientados quanto a utilização de roupas leves na hora da coleta. Os participantes deveriam se manter descalços, em posição ereta, com o peso dividido em ambos os pés nas extremidades da balança, mantendo a cabeça a 90° (WHO, 1995). A massa corporal foi aferida em quilogramas (kg) por uma balança digital da marca Welmy® (São Paulo, Brasil), calibrada previamente ao momento da coleta

A altura foi aferida em metros (m) por meio do estadiômetro acoplado à mesma balança de aferição da massa corporal. O participante deveria estar ereto, posicionado em pé, descalço, com a cabeça em 90° e as superfícies posteriores encostadas na parede. Todos os participantes tiveram suas medidas aferidas na mesma balança e estadiômetro a fim de evitar confundimentos (WHO, 1995).

Para o diagnóstico de Estado nutricional foi utilizado o Índice de Massa Corporal (IMC). O IMC foi obtido por meio do cálculo do peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros (kg/m<sup>2</sup>). Para a classificação do IMC foi utilizada a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2008), conforme mostra o quadro abaixo (Quadro 8).

Quadro 8 – Classificação do Estado Nutricional segundo o IMC

<b>Classificação do Índice de Massa Corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
Magreza	<18,50
Eutrofia	18,50-24,99
Sobrepeso	≥ 25,00
Obesidade grau I	30,00-34,99
Obesidade grau II	35,00-39,99
Obesidade grau III	≥ 40,00

Fonte: OMS, 2008

A composição corporal foi realizada por meio da absorptometria radiológica de dupla energia – DXA (*Dual Energy X-ray absorptiometry*) do modelo Lunar Prodigy Advance (General Electric-GE®). Os pesquisadores foram treinados para a utilização do equipamento previamente à coleta. Os participantes foram orientados quanto a informações de preparação prévia para o exame. Essa técnica de estimativa de composição corporal é considerada não invasiva e é capaz de medir a gordura corporal e a massa magra dos participantes (ACKLAND *et al.*, 2012).

### 5.6.2.3 Exames Bioquímicos

Foi solicitado previamente à coleta de dados que os participantes trouxessem os exames bioquímicos realizados em no máximo 6 meses antes do dia da coleta. Foram analisados os níveis de hemoglobina glicada (%), triglicerídeos (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), colesterol LDL (mg/dL) e colesterol total (mg/dL).

### 5.6.3 Caracterização da Função Cognitiva

#### 5.6.3.1 Fator Neurotrófico Derivado do encéfalo

Para a análise dos níveis de BDNF plasmático foi realizada uma coleta sanguínea por venopunção. Não era necessário que os participantes estivessem em jejum. O sangue foi centrifugado por 10 minutos e o soro extraído foi armazenado em freezers com temperatura de  $-80^{\circ}$  C. Posteriormente, a análise do BDNF plasmático foi realizada em duplicata, determinado colorimetricamente pelo Kit abcam® ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) utilizando um leitor Thermo Plate® TP-Reader TP READER NM e utilizando os procedimentos recomendados pelo fabricante. Os valores da neurotrofina foram expressos em ng/mL.

#### 5.6.3.2 Função cognitiva geral

Para a verificação da função cognitiva geral foi utilizado o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e o Teste de Trilhas Parte A e B.

O instrumento Mini Exame do Estado Mental (*Mini Mental State Examination*, MMSE; Folstein, Folstein, McHugh, 1975, adaptado por Brucki *et al.*, 2003) é um teste de rastreamento e avaliação da função cognitiva e é amplamente utilizado na área clínica, devido à facilidade e tempo de aplicação (Anexo 3). O MMSE conta com 30 questões a respeito dos 6 domínios cognitivos específicos, tais como orientação, retenção, evocação, linguagem, capacidade construtiva e atenção/cálculo. O teste conta com uma pontuação máxima de 30 pontos, sendo que as pontuações mais elevadas indicam um melhor desempenho cognitivo. Os pontos

de corte variam de acordo com cada indivíduo na amostra, sendo de 25 pontos para indivíduos com escolaridade de 1 a 4 anos, 26,5 para 5 a 8 anos de escolaridade e 28 para aqueles com 9 a 11 anos de escolaridade.

Já o instrumento Teste de Trilhas (*Trail Making Test Part A&B, TMT A&B*; Partington, 1938, adaptado por Duncan et al, 2006) foi desenvolvido para avaliação da atenção dividida (Anexo 4). O instrumento consiste em 2 partes, em ambas o participante deve desenhar um trajeto lógico entre letras ou números. A parte A, consiste na ligação de números entre 1-25 em ordem crescente, e na parte B, na ligação de números e letras em ordem alternada (1-A, 2-B, 3-C). Por essa razão, o teste considera aspectos de atenção sustentada, atenção alternada, flexibilidade mental, velocidade de processamento visual e função motora (DIKMEN *et al.*, 1999). Para ambos os testes, os pesquisadores foram treinados para a aplicação.

Por ser um teste de lógica, no momento da coleta de dados os pesquisadores apresentaram ao participante, orientações específicas quanto a aplicação do teste. Para a avaliação do Teste de Trilhas, os erros não são computados, no entanto, quando o participante errar a sequência lógica o entrevistador apontará o erro e dará prosseguimento na aplicação, gerando um aumento do tempo da realização do teste. O tempo é cronometrado até a finalização do teste e o escore final é o tempo total de segundos que o participante levou para terminar a avaliação. Tempo maior que 78 segundos para o Teste de Trilhas A e superior a 273 segundos para o teste B demonstram um resultado deficiente e possível declínio cognitivo (CROWE, 1998).

Além dos escores finais dos testes de Trilhas, a razão entre o teste de trilhas B pelo teste de trilhas A (TTB/TTA) também é um índice utilizado para detectar declínio cognitivo e verificar dificuldades na realização do teste. A razão TTB/TTA quando maior que 3 reflete uma deficiência na realização do Teste B, enquanto que escores baixos, menor que 2, indicam pior performance na realização do Teste A (Mitrushina et al, 2005).

#### 5.6.4 Caracterização dos desfechos secundários

##### 5.6.4.1 Caracterização da prática de Atividade Física

Em relação a prática de atividade física foi utilizado a forma curta do Questionário Internacional de Atividade Física (*International Physical Activity Questionnaire*, IPAQ; adaptado por MATSUDO *et al.*, 2001), já que diversos estudos associam a prática de exercícios com o aumento do marcador BDNF e melhora da função cognitiva (MIDDLETON; YAFFE, 2009). O questionário foi proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o Centro de Controle e Prevenção de Doenças nos Estados Unidos e o Instituto Karolinska, na Suécia. A versão curta do IPAQ apresenta validade e reprodutibilidade para a avaliação da atividade física de adultos e considera o nível de atividade física da última semana (Anexo 5).

O questionário conta com perguntas de múltipla escolha referente a frequência, duração e intensidade da prática de atividade física da semana anterior. Como resultado, após a soma dos pontos das questões, o questionário traz a classificação final de atividade física baixa, moderada ou alta. Para a análise de prática de atividade física foi utilizado o valor de múltiplos de equivalentes metabólicos (MET) por minuto por semana, seguindo as recomendações do questionário.

##### 5.6.4.2 Caracterização da Qualidade do sono

A avaliação da qualidade do sono foi verificada através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (*Pittsburgh Sleep Questionnaire*, PSQI; BUYSSE *et al.*, 1989, adaptado por Bertolazi *et al.*, 2011). O instrumento (Anexo 6) conta com 19 questões autorrelatadas referentes à qualidade e alterações de sono no último mês, e ainda conta com 5 questões adicionais para a avaliação do parceiro de cama quanto à qualidade do sono do participante.

As questões são estratificadas em domínios como: Qualidade subjetiva do sono, latência, duração, eficiência habitual do sono, distúrbios do sono, utilização de medicamentos e disfunções diurnas. O resultado da somatória dos domínios pode variar de 0 a 3, e assim chega-se a um escore global de no máximo 21 pontos. As pontuações acima de 5 pontos, ponto de corte adotado pelo questionário, indica má

qualidade do sono do indivíduo, enquanto que escores abaixo de 5, indicam uma boa qualidade do sono.

#### 5.6.4.3 Caracterização de sintomas de depressão e ansiedade

Os sintomas de depressão dos participantes foram analisados por meio do Inventário de Depressão de Beck (*Beck Depression Inventory*, BDI; BECK *et al.*, 1993, adaptado por GORESTEIN; ANDRADE, 1998). O instrumento (Anexo 7) investiga sintomas depressivos em indivíduos adultos e conta com 21 itens que variam a pontuação de 0 a 3. A soma dos escores fornece uma pontuação máxima de 63 pontos.

Trata-se de uma escala de autorrelato, para levantamento da intensidade dos sintomas depressivos nos últimos 15 dias. Após a aplicação do questionário, o Inventário classifica os indivíduos conforme a soma da sua pontuação. Os escores abaixo de 15 são considerados como ausência de depressão, entre 15-19 depressão leve à moderada, 20-29 depressão moderada à grave e 30-63 indica um quadro de depressão severa.

Para verificação dos sintomas de ansiedade foi utilizado o instrumento Inventário de Ansiedade Traço-Estado (*The State-Trait Anxiety Inventory*, STAI, Spielberg, Gorsuch, Lushene, 1970, adaptado por Biaggio *et al.*, 1979). O questionário (Anexo 8) é dividido em duas partes, relacionado ao estado de ansiedade (IDATE-E) e a ansiedade como traço (IDATE-T). O IDATE-E se refere a sintomas de ansiedade do momento em que o entrevistador responde o questionário, enquanto o IDATE-T refere-se aos sintomas em sua forma usual. A pontuação final consiste na soma das questões e os valores mais altos indicam maiores níveis de sintomas de ansiedade.

### 5.6 Modelo de Análise

Os níveis de BDNF (ng/mL), testes cognitivos *Mini-Mental State Examination* e *Trail Making A&B Test*, IMC, massa muscular e gordura corporal compõem os desfechos primários do estudo.

Dentre os desfechos secundários estão incluídos os dados referentes aos Índices Bioquímicos (glicemia em jejum(mg/dL), hemoglobina glicada (%), Colesterol

Total(mg/dL), LDL-c(mg/dL) e HDL-c(mg/dL), consumo alimentar, atividade física, qualidade do sono e os sintomas de depressão e ansiedade. As variáveis de desfecho e independentes estão apresentadas na tabela a seguir (Tabela 3).

Tabela 3 – Variáveis desfechos e variáveis dependentes da pesquisa

	<b>Nome das variáveis</b>	<b>Método de Análise</b>	<b>Unidade de medida</b>	<b>Tipo de variável</b>
<b>Variáveis Desfecho</b>	BDNF	Hemolisado e plasma	ng/mL	Quantitativa contínua
	MEEM	Questionário	Escore	Quantitativa discreta
	Teste de Trilhas	Teste	Escore (segundos)	Quantitativa contínua
	IMC	Balança/Estadiômetro	kg/m <sup>2</sup>	Quantitativa contínua
	Massa muscular	DXA	kg	Quantitativa contínua
	Gordura corporal	DXA	%	Quantitativa contínua
<b>Variáveis dependentes</b>	Hemoglobina Glicada	Hemolisado e plasma	%	Quantitativa contínua
	Glicemia	Hemolisado e plasma	mg/dL	Quantitativa contínua
	Colesterol Total	Hemolisado e plasma	mg/dL	Quantitativa contínua
	LDL - c	Hemolisado e plasma	mg/dL	Quantitativa contínua
	HDL -c	Hemolisado e plasma	mg/dL	Quantitativa contínua
	Consumo Alimentar	Registro Alimentar	Quilocalorias (Kcal)	Quantitativa Contínua
	PSQI	Questionário	Escore	Quantitativa discreta
	IPAQ	Questionário	METS/min/sem	Quantitativa discreta
	BECK	Questionário	Escore	Quantitativa discreta
	IDATE	Questionário	Escore	Quantitativa discreta

Legenda: BDNF, Fator neurotrófico derivado do encéfalo. MEEM, Mini Exame do Estado Mental. IMC, Índice de Massa Corporal. PSQI, Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh. IPAQ, Questionário Internacional de Atividade Física. METS, Equivalentes Metabólicos da Tarefa. BECK, Inventário de Depressão de Beck. IDATE, Inventário de ansiedade traço-estado. Fonte: Autora (2022)

## 5.7 Processamento e análise de dados

Os dados coletados foram tabulados no Excel® para a realização de uma análise descritiva dos dados. O software IBM SPSS Statistics 21 foi utilizado para análise dos dados e posteriormente para geração de gráficos. As variáveis foram expressas em frequência absoluta e relativa, e caracterizadas em média e desvio padrão para as variáveis contínuas ou mediana e intervalo interquartil para as variáveis discretas, a depender da simetria de cada variável. A distribuição das variáveis foi verificada por meio do teste de normalidade Shapiro-Wilk.

A análise de variância ANOVA foi utilizado para ajuste da distribuição dos nutrientes da ingestão, a fim de verificar a variância intra e interpessoal dos registros alimentares. Correlações de Pearson e Spearman foram utilizadas para investigar correlação entre os questionários de avaliação de cognição, as concentrações de BDNF e marcadores antropométricos e metabólicos referentes ao estado nutricional. O nível de significância estatística foi de 95% ( $p < 0,05$ ). A tabela 4 mostra a interpretação do coeficiente de correlação utilizada nas análises.

Tabela 4 - Interpretação do coeficiente de correlação

<b>Magnitude do coeficiente de correlação</b>	<b>Interpretação</b>
0.00 – 0.10	Correlação insignificante
0.10 – 0.39	Correlação fraca
0.40 – 0.69	Correlação moderada
0.70 – 0.89	Correlação forte
0.90 – 1.00	Correlação muito forte

Fonte: Autora (adaptado de SCHOBBER et al., 2018)

## 5.8 Procedimentos éticos da pesquisa

O projeto foi submetido e aprovado na Plataforma Brasil (CAAE:57550822.2.0000.0121) pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (Apêndice 2) (CEPSH-UFSC). Para a participação na pesquisa todos os participantes assinaram o Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), disponível no Apêndice 3. Os dados coletados foram armazenados no Programa Google Drive Institucional e tratados de forma anônima. Os pesquisadores do projeto se comprometem a zelar pela confidencialidade dos dados coletados pelos participantes, atentando-se a liberdade e privacidade dos participantes, respeitando as resoluções vigentes, assim como a Lei Geral de Proteção de dados (Lei Nº 12,709, de 14 de agosto de 2018).

Dentre os possíveis riscos que o estudo poderia gerar para o participante verifica-se o possível cansaço ao preencher os questionários para determinação de sintomas depressivos, da qualidade do sono, do nível de atividade física, da função cognitiva e os registros alimentares; possível constrangimento ao realizar a avaliação antropométrica e avaliação de composição corporal e possível desconforto ou dor durante a coleta sanguínea. Para tanto, os participantes foram monitorados e livres para desistirem da participação no estudo a qualquer momento.

## **6. RESULTADOS**

Os resultados provenientes desta dissertação estão apresentados no formato de um manuscrito, que será submetido ao periódico *Diabetologia* (Fator de impacto: 10.460), de Qualis CAPES A1, na área de nutrição. O manuscrito foi formatado segundo as regras de submissão da revista.

### **ARTIGO:**

Relação entre estado nutricional e função cognitiva em indivíduos com Diabetes Mellitus do Tipo 2: Um estudo transversal

Luisa Bittencourt de Aquino Fernandes Dias<sup>1</sup>, Bruna Mendes Cunha<sup>1</sup>, Aline Chinenye Anyanwu<sup>2</sup>, Amanda Bagolin do Nascimento<sup>3</sup>, Débora Kurrle Rieger<sup>1,3</sup>

*<sup>1</sup>Programa de Pós Graduação em Nutrição, Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil*

*<sup>2</sup>Programa de Graduação em Nutrição, Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil*

<sup>3</sup>Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, Brasil

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Campus Universitário – Trindade – 88040-900 – Florianópolis - SC.

Autor correspondente: PhD. Débora Kurrle Rieger

Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Nutrição, CEP 88040-900, Florianópolis, SC, BRASIL

Telefone: 55 48 3721 2894, e-mail: [debora.venske@ufsc.br](mailto:debora.venske@ufsc.br)

## Resumo

**Objetivos/Hipóteses:** O estudo teve como objetivo examinar a associação entre o estado nutricional e a função cognitiva em uma população com *Diabetes Mellitus* do Tipo 2.

**Métodos:** Estudo transversal conduzido entre indivíduos com *Diabetes Mellitus* do tipo 2 sem a presença de demência ou outras doenças neurodegenerativas. Para a análise do estado nutricional foram coletadas variáveis como índice de massa corporal, percentual de gordura e massa magra, ingestão alimentar, parâmetros bioquímicos e metabólicos como Hb1Ac, triglicerídeos, colesterol total, colesterol LDL e HDL. A função cognitiva foi verificada por meio do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e do Teste de Trilhas A&B (TMT A&B). Os níveis do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) também foram analisados. Correlações de Pearson e Spearman foram realizadas para determinar possíveis correlações entre as variáveis.

**Resultados:** O estudo contou com 31 participantes (71% mulheres, média de idade  $57.87 \pm 8.29$  e tempo médio de doença de  $8.29 \pm 6.68$  anos). A média dos níveis de hemoglobina glicada (Hb1Ac) foi de 6.95 % ( $\pm 0.89$ ), nível de fator neurotrófico derivado do encéfalo foi de 2,56 ng/mL (0.05 – 6.21). As principais correlações encontradas foram entre BDNF e Hb1Ac ( $r = .55$ ,  $p < 0.05$ ), MEEM ( $r = -.45$ ,  $p < 0.05$ ), níveis de triglicerídeos ( $r = .43$ ,  $p < 0.05$ ) e ingestão proteica ( $r = -.49$ ,  $p < 0.05$ ). Correlações fracas foram encontradas entre os níveis de BDNF e IMC, percentual de gordura, massa magra e ingestão alimentar.

**Conclusão:** No nosso estudo, foi encontrada correlação fraca entre o estado nutricional e o declínio cognitivo em indivíduos com *Diabetes Mellitus* do Tipo 2. No entanto, este estudo sugere uma correlação entre níveis de BDNF e o controle glicêmico corroborando a hipótese de que alterações no metabolismo glicídico poderiam impactar os níveis de BDNF.

**Palavras-chave:** Fator neurotrófico derivado do encéfalo · Diabetes Mellitus do Tipo 2 · Declínio cognitivo · Estado Nutricional

## Pesquisa em contexto

### **O que já se sabe sobre a temática?**

- A literatura indica um risco aumentado de declínio cognitivo e demência em indivíduos com Diabetes Mellitus do Tipo 2.
- Estudos que avaliam o comportamento do BDNF em indivíduos com Diabetes são ainda inconclusivos.

### **Qual é a pergunta-chave?**

- Qual é a associação entre a função cognitiva e o estado nutricional em indivíduos com Diabetes Mellitus do Tipo 2?

### **Quais são os novos achados?**

- Foi observado que os níveis de hemoglobina glicada (Hb1Ac) correlacionavam-se com os níveis de BDNF. Quanto maior o valor de Hb1Ac, ou seja, com um pior controle glicêmico mais altos eram os níveis de BDNF.
- Os níveis de BDNF se correlacionaram negativamente com os resultados do Mini Exame do Estado Mental. Maiores concentrações de BDNF foram correlacionadas com piores resultados no teste.

### **Como isso pode impactar a prática clínica em um futuro próximo?**

- Nossos achados sugerem que o controle glicêmico pode estar associado aos níveis de BDNF sérico. Uma abordagem terapêutica mais precoce pode contribuir não somente para atenuar a progressão da doença como também prevenir o declínio cognitivo.

## Introdução

O Diabetes do Tipo 2 (DM2) é um dos grandes problemas de saúde pública atualmente caracterizado por níveis elevados e crônicos de glicose sanguínea, também chamada de hiperglicemia. Essa desordem metabólica é causada por disfunção na secreção e ação da insulina e por resistência à insulina [1]. De acordo com a *International Diabetes Federation*, 537 milhões de indivíduos têm DM2. O rápido aumento na prevalência está intimamente relacionado com o envelhecimento da população, assim como o aumento na prevalência de obesidade [2].

Nas últimas décadas, a associação entre o declínio cognitivo e a DM2 foi estabelecida, mas apenas recentemente as diretrizes clínicas enfatizaram a importância do comprometimento cognitivo como complicação da doença [3]. Indivíduos com DM2 têm um risco aumentado de desenvolver demência, incluindo demência vascular e doença de Alzheimer. A ligação entre DM2 e o comprometimento cognitivo pode estar associado à hiperglicemia, resistência à insulina e ação insuficiente da insulina, que gera uma interrupção da sinalização da insulina no cérebro. Além disso, aspectos como aterosclerose, estresse oxidativo, inflamação, diminuição da permeabilidade da barreira hematoencefálica e distúrbios vasculares têm um papel importante nesta relação [4].

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), é uma neurotrofina que está envolvida na neuroplasticidade e é relacionada ao crescimento e sobrevivência neuronal. Evidências mostraram uma associação entre os níveis de BDNF e a função cognitiva [5]. Uma meta-análise recente verificou que indivíduos com DM2 e distúrbios glicêmicos apresentavam níveis circulantes de BDNF mais baixos do que indivíduos do grupo controle sem alterações glicêmicas. No entanto, ainda não está claro como é o comportamento do BDNF em indivíduos com DM2 [6].

Em geral, a adiposidade abdominal e visceral são consideradas preditoras cognitivas, uma vez que a maior adiposidade central está ligada a níveis mais baixos

de BDNF [7]. Estudos anteriores mostraram uma associação positiva entre o Índice de Massa Corporal (IMC) e o comprometimento cognitivo, bem como o metabolismo glicêmico, lipídico e inflamação [8,9]. Dadas as associações observadas na literatura, levantamos a hipótese de que o estado nutricional pode desempenhar um papel importante no comprometimento cognitivo em indivíduos com DM2 e que o BDNF e o estado nutricional podem mediar o comprometimento cognitivo em indivíduos com DM2. Por isso, este estudo examinou a associação entre estado nutricional e declínio cognitivo em uma população com DM2.

## Métodos

### Delineamento do estudo

Estudo transversal, realizado entre Junho e Outubro de 2022 na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) seguindo o protocolo STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).

### Aspectos éticos

O protocolo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (parecer nº 57550822.2.0000.0121). O estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinque. Todos os participantes forneceram consentimento oral e assinaram o termo de consentimento informado após o recrutamento.

### Participantes

Os participantes foram recrutados por meio de divulgação em mídias sociais, grupos regionais de indivíduos portadores de diabetes e na Universidade onde o estudo foi desenvolvido. Os participantes elegíveis apresentavam diagnóstico de DM2, de acordo com os critérios da *American Diabetes Association*, alfabetizados, com idade superior a 18 anos e que realizaram exames bioquímicos recentes (até 6 meses antes da coleta). Os critérios de exclusão foram os seguintes: (1) presença de doenças neurodegenerativas, como doença de Huntington, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e demência; (2) deficiência audiovisual, deficiência motora e falta de mobilidade; e (3) episódios de acidente vascular cerebral e periférico.

### Etapas da pesquisa

O estudo foi dividido em duas etapas. Na primeira, após o recrutamento, os participantes foram convidados a preencher um questionário online que coletou dados sociodemográficos, prática de atividade física, qualidade do sono e sintomas de depressão e ansiedade. A segunda parte foi realizada no Centro de Ciências da Saúde da Universidade. Altura (cm), peso (kg), Índice de Massa Corporal (IMC), análise da composição corporal, níveis de BDNF e testes cognitivos foram avaliados para todos os participantes presencialmente. Ainda na segunda parte, os participantes foram solicitados a trazer seus exames bioquímicos anteriores de no máximo 6 meses e

orientados quanto ao preenchimento do registro alimentar. A figura 1 mostra as etapas da pesquisa.

Figura 1. Etapas da pesquisa



Fonte: Autora, 2022

## Coleta de dados

### Caracterização da amostra

Características sociodemográficas foram registradas usando o *Google Forms*. Foram coletados dados sobre idade, sexo, etnia, renda, tabagismo, nível de escolaridade, comorbidades, duração da doença e uso de medicamentos.

### Estado Nutricional

Os dados do estado nutricional foram coletados no Laboratório de Composição Corporal do Departamento de Nutrição da Universidade. Altura (cm) e peso (kg) foram medidos usando um estadiômetro e balança calibrados [10]. O IMC foi calculado pela fórmula:  $\text{peso}/\text{altura}^2$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) e classificado com base na Organização Mundial da Saúde [11]. A composição corporal foi avaliada por meio do raio-x de dupla energia (DXA) para aferição do percentual de gordura e massa magra. Pesquisadores treinados foram designados para registrar as informações.

### Ingestão alimentar

A ingestão dietética foi avaliada por meio do registro alimentar de três dias [12]. Os participantes receberam orientações dos pesquisadores quanto ao preenchimento adequado de medidas caseiras, foi solicitado o registro do consumo durante dois dias da semana e um dia do final de semana. A conversão de medidas caseiras para gramagem e a análise dos teores de energia, macronutrientes e fibras foram estimados por meio das tabelas de composição de alimentos, dentre elas: Tabela para Avaliação do Consumo Alimentar por Medidas Caseiras [13], TACO [14] e TBCA [15]. Utilizou-se uma tabela específica no Excel para a estimativa de energia (kcal), carboidratos (g), proteínas (g), lipídeos(g) e fibras(g).

### Função cognitiva

Todos os participantes foram submetidos a avaliações cognitivas usando o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e o Teste de Trilhas Parte A&B, que foram capazes de avaliar o funcionamento cognitivo geral.

O MEEM é uma das ferramentas de triagem mais conhecidas para avaliação de comprometimento cognitivo. Inclui 30 questões sobre domínios cognitivos como orientação temporal, atenção, memória, registro, recordação e linguagem. Os pontos de corte do escore final do MEEM foi realizado de acordo com a escolaridade dos participantes. Uma pontuação mais alta indica melhor cognição geral [16].

O Teste de Trilhas Parte A&B (TMT A&B) é um teste neuropsicológico que fornece informações sobre busca visual, velocidade de processamento, função executiva e flexibilidade mental. O teste visa conectar letras e números usando uma sequência lógica. A quantidade de tempo necessária para completar o teste compõe a pontuação final [17]. Os pesquisadores foram treinados para administrar esses testes. Além das pontuações dos testes TMT A&B, o índice de proporção de ambos os testes (TMB/TMA) foi calculado.

### BDNF

As amostras de soro para análise dos níveis de BDNF foram coletadas em tubos de 5mL e rapidamente centrifugadas para separar o soro do plasma, que foi imediatamente armazenado a  $-80^{\circ}\text{C}$  até a análise. Não houve necessidade de jejum antes do exame. Os níveis séricos de BDNF foram avaliados por ensaio imunoenzimático (ELISA, Thermofisher), de acordo com as instruções do fabricante.

### Covariáveis

Atividade física, qualidade do sono, sintomas depressivos e sintomas de ansiedade podem atuar como potenciais confundidoras na avaliação da cognição e dos níveis de BDNF, pois podem modular a concentração do BDNF. As covariáveis foram coletadas durante a primeira fase do estudo.

A versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) foi utilizada para avaliar a prática de atividade física. O questionário de autorrelato consistiu na frequência e duração da atividade física na semana anterior. Os indivíduos foram categorizados por equivalente metabólico (MET)-minutos por semana, seguindo as diretrizes do questionário IPAQ [18].

A qualidade do sono foi avaliada por meio do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI). Foram avaliados aspectos como qualidade do sono, latência, duração, eficiência, distúrbios, uso de medicamentos e disfunção diurna. O teste questiona sobre os hábitos de sono habituais dos participantes durante o último mês. A pontuação final divide o sono do indivíduo em boa qualidade, má qualidade e presença de distúrbios do sono [19].

O Inventário de Depressão de Beck (BDI) foi usado para detectar sintomas depressivos clínicos. O BDI consiste em 21 itens que indicam a intensidade de sintomas particulares [20]. O Inventário de Ansiedade Traço-Estado foi utilizado para avaliar os sintomas clínicos de ansiedade por meio de 20 itens para avaliar a ansiedade-traço e 20 itens para avaliar a ansiedade-estado [21].

## Análise Estatística

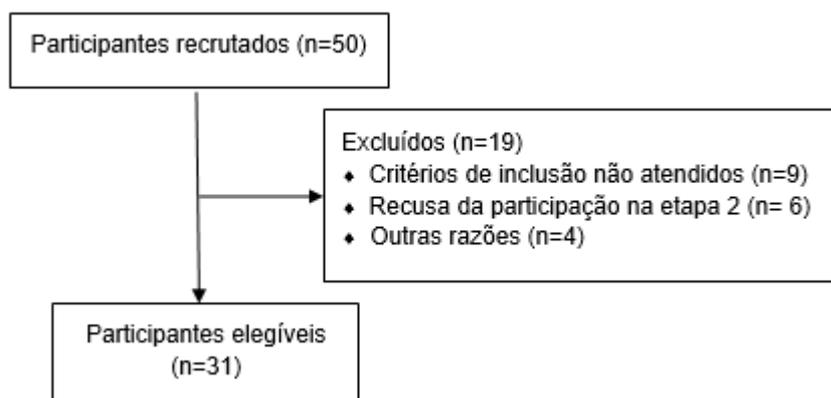
O tamanho da amostra foi calculado usando correlação bivariada por G\*Power 3.1.9.7 (Institut für Experimentelle Psychologie, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Alemanha). Foi considerado o valor de 0,53 para o coeficiente de correlação (Suwa *et al.*, 2006), 80% para o poder do estudo, 0,05 para alfa, e 20% foi adicionado para perda amostral, estimando um tamanho amostral de 31 indivíduos. As análises estatísticas foram realizadas com o software IBM SPSS Versão 21. As variáveis foram verificadas quanto à normalidade antes da análise dos dados por meio do teste de Shapiro-Wilk. Média, desvio padrão (DP), mediana, mínimo e máximo foram utilizados para variáveis contínuas e percentuais para variáveis categóricas. Os parâmetros clínicos e metabólicos foram avaliados por meio de testes de correlação. Correlações de Pearson e Spearman foram usadas para dados paramétricos e não paramétricos. Correlações até 0.39 foram designadas como fracas, entre 0,40-0.69 moderadas e acima de 0.70 como correlações fortes. Dados faltantes não foram computados para a análise. A análise de variância ANOVA foi utilizada para ajuste da distribuição dos nutrientes da ingestão, a fim de verificar a variância intra e interpessoal dos registros alimentares.  $p < 0,05$  denota significância estatística.

## Resultados

### Caracterização dos participantes

Cinquenta participantes foram considerados elegíveis no processo de recrutamento. Dezenove foram excluídos após recusa por motivos pessoais durante a participação ou por não atenderem aos critérios de inclusão, conforme mostra a Figura 2. Trinta e um participantes elegíveis (9 homens e 22 mulheres) foram incluídos na pesquisa. Cinco participantes não tiveram exames bioquímicos recentes de colesterol total, triglicerídeos e níveis de HDL. Dois participantes não foram computados na análise de Hb1Ac e BDNF por falta de coleta das variáveis.

Figura 2. Fluxograma para elegibilidade dos participantes



A idade média dos participantes foi de 57,87 ( $\pm 8,29$ ) anos. A duração média da doença foi de 8,29 anos ( $\pm 6,68$ ) e a Hb1Ac média dos participantes foi de 6.95 % ( $\pm 0.89$ ). Dentre os medicamentos utilizados pelos participantes, 96,8% faziam uso de metformina, 16,1% de sulfoniluréia, 9,7% de insulina e 22,6% faziam uso de outros medicamentos hipoglicemiantes. Quarenta e cinco por cento fazia uso de poli medicamentos para controle do diabetes. Vinte e cinco por cento da amostra fazia uso de medicamentos antidepressivos. Oitenta por cento da amostra tinha outras comorbidades além do diabetes, 64,5% tinham hipertensão.

O IMC médio foi de 31,14 kg/m<sup>2</sup>, e um total de 21 participantes (67,7%) tinham obesidade. O percentual médio de gordura foi de 40,14% e a massa magra de 46,86 kg. Os participantes apresentaram uma média do escore de sintomas depressivos de 17,03 ( $\pm 10,47$ ), 32,3 % tinham depressão moderada a severa. A média do traço e estado de ansiedade variou 45,41 e 49 respectivamente, indicando níveis moderados de ansiedade. A avaliação dos níveis de qualidade do sono apresentou uma pontuação mediana de 9,93 na avaliação do PSQI, 90,3% apresentavam qualidade de sono ruim ou presença de distúrbio do sono. Em relação à prática de atividade física, encontramos uma mediana de 1773 MET/min-semana (0 - 7908), indicando alta variabilidade em relação à atividade física da amostra. As informações demográficas e clínicas dos participantes do estudo são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1.  
Características clínicas e demográficas dos participantes do estudo

<b>Medida</b>	<b>Participantes (n=31)</b> Média (desvio padrão) Mediana (IQR) % (N)
Idade(anos)	57.87 ( $\pm 8.29$ )
Sexo (F/M)	22/9 (71% F)
Etnia % (n)	
Preto	9.70 (3)
Branco	67.70 (21)
Amarelo	3.20 (1)
Pardo	19.40 (6)
Estado civil % (n)	
Casado	41.90 (13)
Divorciado/separado	22.60 (7)
Solteiro	19.40 (6)
Viúvo	16.10 (5)
Renda % (n)	
Um salário mínimo	31.3 (10)
2 a 4 salários mínimos	29.00 (9)

Mais de 4 salários mínimos	38.70 (12)
Educação % (n)	
Ensino médio completo	71 (22)
Ensino médio incompleto	29 (9)
Duração da Diabetes Mellitus do Tipo 2 (anos)	8.29(±6.68)
HbA1c (mmol/mol)	52 (±9)
HbA1c (%)	6.95(±0.89)
Triglicerídeos (mg/dL)	175.15 (75 - 541)
Colesterol total (mg/dL)	206.6 (±44.71)
Colesterol HDL (mg/dL)	46.21 (±10.49)
Colesterol LDL (mg/dL)	122.92 (±8,85)
BDNF (ng/mL)	2.56 (0.05 - 6.21)
Peso(kg)	82.5(±13.20)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31.14(±5.08)
Obesidade	67.70 (21)
Sobrepeso	16.10 (5)
Eutrofia	16.1 (5)
Percentual de gordura (%)	40.14(±8.97)
Massa magra (kg)	49.60(±8.52)
Uso de medicamentos	
Metformina ( %)	27 (87.10%)
Sulfoniluréia (n %)	5 (16.10%)
Insulina (%)	3 (9.70%)
Outros medicamentos hipoglicemiantes (%)	7 (22,60%)
Medicamentos antidepressivos (%)	8(25,80%)
Medicamentos antihipertensivos (%)	18 (58,10%)
Hipertensão ( %)	20 (64.50%)
Tabagismo ( %)	6 (19.40%)
Atividade física (MET/min/semana)	1773 (0 - 7908)
Qualidade do sono (PSQI score)	9.93 (±4.50)
Sintomas depressivos (BDI)	17.03 (±10.47)
Sintomas de ansiedade Traço (IDATE T)	45.41 (±11.30)
Sintomas de ansiedade Estado (IDATE E)	49 (25 - 67)

---

IQR: Intervalo interquartil, HbA1c: hemoglobina A1C, IMC: índice de massa corporal, BDNF: fator neurotrófico derivado do encéfalo.

Os níveis de BDNF apresentaram mediana de 2.56 ng/mL. De acordo com análise dos escores do MEEM, 35,48% apresentou possível presença de declínio cognitivo. Apenas 2 participantes apresentaram escore insuficiente nos testes de Trilhas A&B. A Tabela 2 mostra as médias, medianas e desvios padrão dos parâmetros cognitivos analisados.

Tabela 2. Resultados dos parâmetros relacionados à cognição

<b>Parâmetro</b>	<b>Participantes (n=31)</b>
	mediana (IQR)
MEEM	28 (24-30)
TMA (segundos)	41(24-83)
TMB (segundos)	115(57-337)
TMB/TMA	2.37(1.29-9.11)

*IQR: Intervalo interquartil; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; TMA: Teste de Trilhas Parte A; TMB: Teste de Trilhas Parte B*

#### Associação entre os níveis séricos de BDNF e os testes cognitivos

Os níveis séricos de BDNF e a pontuação no MEEM apresentaram uma correlação moderada e negativa ( $r = -.45$ ,  $p < 0,05$ ) e ( $r = -.51$ ,  $p < 0,05$ ) quando ajustados para idade, duração da doença, sono, atividade física e sintomas de ansiedade e depressão. Nenhuma correlação significativa foi encontrada entre o Teste de Trilhas Parte A&B e os níveis séricos de BDNF ( $r = 0,07$ ,  $p = .697$ );  $r = 0,18$ ,  $p = .342$ ).

Tabela 3. Relação entre os níveis de BDNF com os testes cognitivos

<b>Medida</b>	<b>Correlação, r</b>	<b>Valor de p</b>
MEEM	-0.448	<b>.015</b>
TMA (segundos)	0.076	.697
TMB (segundos)	0.183	.342
TMB/TMA	0.018	0.925

MEEM: Mini Exame do Estado Mental; TMA: Teste de Trilhas Parte A; TMB: Teste de Trilhas Parte B. \*  $p < 0,05$  denota significância estatística

### Associação entre os níveis séricos de BDNF e o estado nutricional

O coeficiente de correlação de Spearman foi usado para avaliar a relação entre os níveis séricos de BDNF e os níveis de HbA1c. Encontramos uma correlação positiva moderada entre os níveis séricos de BDNF e HbA1c ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ). Além disso, os níveis séricos de BDNF também se correlacionaram com os níveis de triglicerídeos ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ). As principais correlações foram demonstradas por meio de gráficos de dispersão, como mostra a figura 3. Outros parâmetros do estado nutricional, como peso, IMC, percentual de gordura e massa magra apresentaram correlações fracas em relação aos níveis de BDNF. A Tabela 4 mostra os coeficientes de correlação dos níveis de BDNF e os parâmetros analisados do estado nutricional.

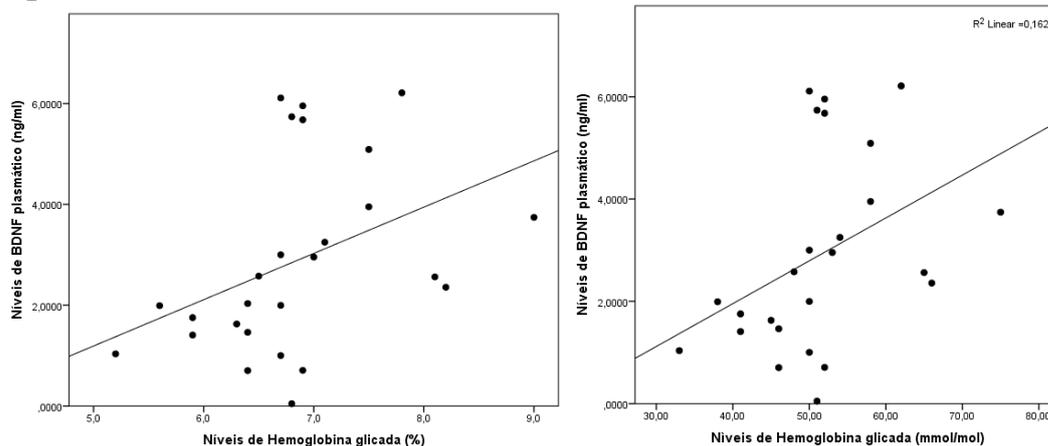
Tabela 4. Relação entre os níveis de BDNF e parâmetros do estado nutricional

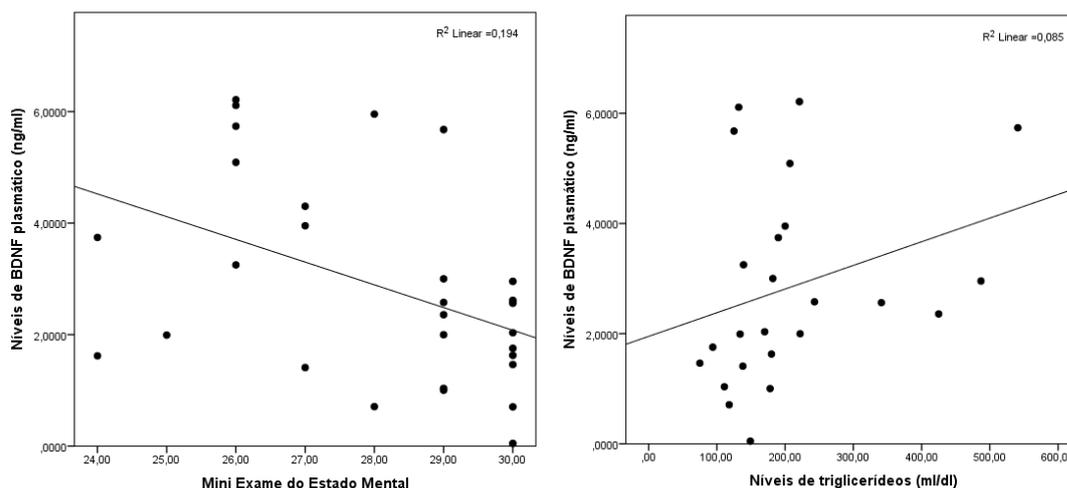
Medida	Correlação, r	Valor de p
Peso	0.020	.916
IMC	0.112	.562
Percentual de gordura	0.208	.278
Massa magra	-0.231	.229
Hb1Ac (mmol/mol)	0.527	<b>0.007*</b>
Triglicerídeos	0.434	<b>0.034*</b>
Colesterol total	0.258	.223
Colesterol HDL	0.112	.570

IMC: índice de massa corporal, HbA1c: hemoglobina A1C, HDL: Colesterol de alta densidade

\*  $p < 0,05$  denota significância estatística

Figura 3. Correlações entre níveis séricos de BDNF, hemoglobina glicada (Hb1Ac), triglicerídeos e resultados do MEEM.





### Associação entre os níveis séricos de BDNF e a ingestão dietética

Um total de 25 participantes completaram os registros alimentares. Quatro participantes não foram encontrados para esclarecimentos de dados faltantes e dois participantes não preencheram os registros alimentares. A mediana de ingestão de proteínas foi de 87,36g (35,33 - 229,42) e 1g/kg de peso (0,49 – 3,50), a ingestão dos outros macronutrientes analisados foram apresentados em material suplementar. 48% dos participantes tiveram maior ingestão de proteínas em relação à recomendação diária (15 – 20%% do valor energético total). A correlação de Spearman foi realizada entre os níveis de BDNF com os macronutrientes e energia. Encontramos uma correlação negativa moderada e significativa entre a ingestão total de proteínas e os níveis de BDNF ( $r=-0,49$ ,  $p<0,05$ ). Não houveram associações significativas entre os níveis de BDNF e ingestão calórica total ( $r=0,22$ ,  $p=0,27$ ), ingestão total de lipídeos ( $r=-0,25$ ,  $p=0,23$ ), ingestão total de carboidratos ( $r=0,10$ ,  $p=.66$ ), ou ingestão total de fibras ( $r=.01$ ,  $p=.97$ ).

### Correlações entre os testes cognitivos com o estado nutricional e a ingestão dietética

A correlação de Spearman foi realizada entre os testes cognitivos MEEM e TMT A&B com as variáveis que analisaram o estado nutricional e a ingestão dietética. Foi encontrada uma correlação positiva moderada entre o índice TMB/TMA com colesterol total ( $r=0,41$ ,  $r<0,05$ ) e colesterol LDL ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ). Além disso, verificou-se uma correlação moderada entre a ingestão de proteína com o Teste de Trilhas Parte B ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ) e a relação TMA/TMB ( $r=0,44$ ,  $p<0,05$ ).

## Discussão

Em nosso estudo, investigamos a associação entre marcadores do estado nutricional, a função cognitiva e os níveis séricos do BDNF em indivíduos com DM2. Nossa amostra foi composta majoritariamente por indivíduos com um bom controle glicêmico ( $6.95 \pm 0.89$ ). No estudo, os níveis séricos de BDNF parecem estar positivamente associados aos níveis de HbA1c. Estes dados corroboram com a ideia de que existe uma relação entre o controle glicêmico e níveis de BDNF em pacientes com DM, no entanto contrastam com a hipótese de que um pior controle glicêmico

estaria associado a valores diminuídos de BDNF. Contudo, 96,8% dos participantes faziam uso de metformina e isso pode ter impactado nos resultados, já que o medicamento é associado a um aumento na produção dos níveis de BDNF, a partir da ativação da AMPK e por isso, pode promover efeito benéfico à neuroplasticidade [22, 23]

Pesquisadores sugerem que o BDNF desempenha um papel essencial tanto na neuroplasticidade quanto no metabolismo glicêmico [24]. Os achados da mais recente meta-análise na temática não mostraram correlação forte e significativa entre os níveis séricos de BDNF e os níveis de HbA1c, conforme observado em nosso estudo. Ainda, os estudos são inconsistentes se os níveis de BDNF são reduzidos ou aumentados em indivíduos com DM2. O BDNF parece ser menor em indivíduos com DM2 e outros distúrbios glicêmicos [6]. A diminuição do BDNF em pacientes com DM2 é possivelmente mediada pela hiperglicemia crônica e acúmulo de AGEs. A hiperglicemia crônica, parece ser correlacionada com declínio cognitivo, por meio da alteração vascular e reduzida circulação sanguínea cerebral, levando a um dano neuronal. Concentrações alteradas de BDNF parecem levar ao comprometimento da função cognitiva, em especial a domínios cognitivos como atenção e memória [25].

Em nosso estudo, os participantes tinham em média 8.29 anos de tempo de doença. Indivíduos com diagnóstico recente de DM2 teriam níveis aumentados de BDNF e por essa razão, sugere-se que o aumento do BDNF pode também representar um mecanismo compensatório para atenuar o declínio cognitivo e reduzir o dano neuronal no início da doença [26]. Alguns pesquisadores apontam que o tempo de doença pode ser um fator de heterogeneidade entre os estudos. Por isso, níveis de BDNF diminuídos em indivíduos com DM2 estariam relacionados ao maior tempo de diagnóstico [27].

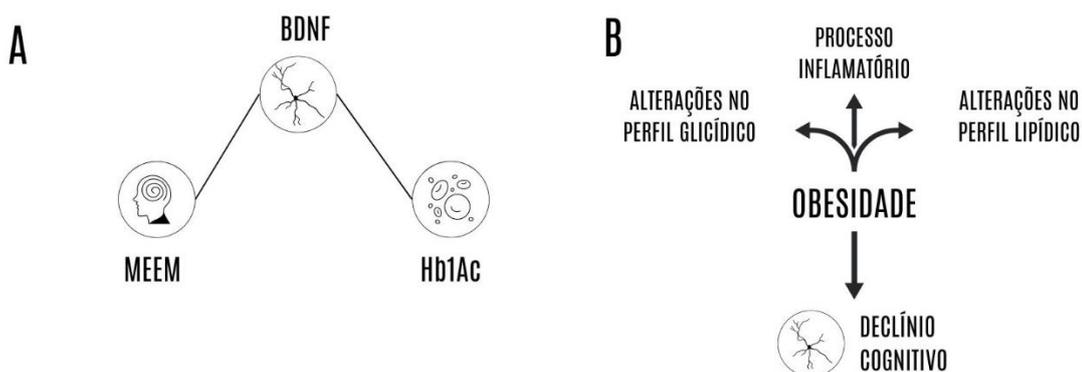
Os participantes do estudo eram em sua maioria indivíduos com obesidade e baixo declínio cognitivo (35,80%), de acordo com o MEEM. Uma correlação negativa foi encontrada entre os níveis de BDNF e o escore do MEEM em indivíduos com DM2, indicando relação inversa entre os resultados no teste e os níveis de BDNF. Szémán *et al.* relataram piores escores de testes cognitivos em uma população com DM2, especialmente em domínios como memória, velocidade psicomotora e função executiva [28]. Embora o BDNF não tenha apresentado correlação forte com o colesterol total, o Teste de Trilhas obteve uma correlação moderada com o colesterol em nosso estudo. Wendell *et al.* relataram uma associação significativa entre memória e função executiva com os níveis de colesterol total e colesterol LDL. Alterações no colesterol podem conferir um risco maior de comprometimento cognitivo [29]. O colesterol elevado tem forte correlação com outros fatores de risco cardiovasculares como hipertensão, baixos níveis de atividade física e obesidade, associados à desfechos cerebrais [30]

Foi encontrada uma correlação baixa e não significativa entre o IMC, percentuais de massa magra e massa gorda com os níveis de BDNF e os testes cognitivos. Em geral, os estudos ainda são inconsistentes sobre o comportamento do BDNF em relação à obesidade [31]. Outros estudos encontraram associação dos níveis de BDNF com IMC, percentual de gordura corporal e gordura subcutânea, sugerindo uma possível relação do BDNF com o estado nutricional. Boyuk *et al.* verificaram

uma correlação positiva entre níveis de BDNF e triglicerídeos ( $r = 0,26, < 0,05$ ), assim como HOMA IR. Esses achados podem ser explicados já que a obesidade contribui negativamente para o metabolismo glicídico, lipídico e inflamação [9,32]

Além disso, verificou-se uma possível ligação entre a ingestão total de proteínas, os níveis séricos de BDNF e o Teste de Trilhas Parte B. A recomendação de proteínas de acordo com as diretrizes da SBD é de 15 a 20% do valor energético total diário, no estudo foi constatado que um aumento ou diminuição na proteína dietética, foi associado a uma diminuição no nível sérico de BDNF e um maior tempo para completar o TMT-B, no entanto, é possível verificar que a mediana da ingestão foi de 1g/kg de peso, dentro do valor recomendado [33]. Embora haja uma grande dispersão da ingestão proteica na amostra e não seja possível extrapolar os resultados, alguns pesquisadores mostram que uma ingestão inadequada de proteínas pode aumentar a incidência de comprometimento cognitivo leve [34]. Não se sabe se essa relação foi atribuída pela distribuição de macronutrientes, perfil inflamatório ou excesso de radicais livres na dieta, por isso mais estudos são necessários para associar parâmetros do consumo alimentar com níveis de BDNF. A figura 4 sintetiza os principais achados do estudo.

Figura 4. Resumo dos principais achados do estudo



HbA1c: hemoglobina glicada, MEEM: Mini Exame do Estado Mental, BDNF: Fator neurotrófico derivado do encéfalo, AGEs: produtos de glicação avançada  
Fonte: Autora, 2023

Nosso estudo teve algumas limitações que devem ser consideradas: (1) O estudo foi conduzido com amostra com alta heterogeneidade, com maior nível de escolaridade, menor tempo de doença e por isso, um melhor controle glicêmico. A amostra pode ter sido uma razão de viés para os resultados encontrados. (2) O estudo utilizou apenas dois testes cognitivos para verificar a avaliação cognitiva. Outros estudos com a mesma população utilizaram testes como MoCa, RBANS, *Digit Symbol Substitution Test* e *Stroop Color and Word Tests*. (3) Trata-se de um estudo transversal, devendo ser considerada como limitação o tipo de estudo.

Esses achados devem ser considerados na prática clínica, pois pacientes com DM2 poderiam ser rastreados mais rapidamente para prevenir um possível

comprometimento cognitivo devido ao mau controle glicêmico. Portanto, mais estudos com uma coorte populacional maior serão necessários para verificar a associação entre controle glicêmico, estado nutricional e função cognitiva.

### **Conclusão**

Nenhuma correlação significativa foi encontrada entre as variáveis que examinaram o estado nutricional e o comprometimento cognitivo. Nosso estudo sugere que o controle glicêmico possa ter alguma relação com os níveis de BDNF em indivíduos com DM2. Estratégias de prevenção envolvendo um estilo de vida mais saudável devem ser implementadas para reduzir os níveis de hemoglobina glicada, a fim de prevenir complicações e retardar o comprometimento cognitivo.

### **Financiamento**

O trabalho contou com a bolsa de estudos fornecida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

### **Agradecimentos**

Agradecemos aos participantes que se propuseram a nos ajudar com a pesquisa, dispondo de tempo e atenção.

### **Conflito de interesse**

Declara-se nenhum conflito de interesse.

### **Referências**

1. Roden, M.; Shulman, G.I. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature* 2019, 576, 51–60.
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diab Res Clin Pract.* 2021
3. Srikanth V, Sinclair AJ, Hill-Briggs F, Moran C, Biessels GJ. Type 2 diabetes and cognitive dysfunction-towards effective management of both comorbidities. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Jun;8(6):535-545. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30118-2.
4. Xue M, Xu W, Ou YN, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev* 2019; 55: 100944.
5. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. A neural signaling triumvirate that influences ageing and age-related disease: insulin/IGF-1, BDNF and serotonin. *Ageing Res Rev.* 2004 Nov;3(4):445-64. doi: 10.1016/j.arr.2004.08.001.

6. DAVARPANAH, M. et al. A systematic review and meta-analysis of association between brain-derived neurotrophic factor and type 2 diabetes and glycemic profile. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, 2021.
7. Kaur S, Gonzales MM, Tarumi T, Villalpando A, Alkatan M, Pyron M, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor mediates the relationship between abdominal adiposity and executive function in middle age. *J Int Neuropsychol Soc*. 2016;22:493–500
8. KRABBE, K. S. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*, v. 50, n. 2, 2007.
9. SUWA, M. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: Clinical and Experimental*, v. 55, n. 7, 2006.
10. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization technical report series, v. 854, p. 1–452, 1995.
11. WHO. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry: Report of a World Health Organization (WHO) Expert Committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995
12. BINGHAM, S. A. et al. Comparison of dietary assessment methods in nutritional epidemiology: weighed records v. 24 h recalls, food-frequency questionnaires and estimated-diet records. *British Journal of Nutrition*, v. 72, n. 4, 1994.
13. ABV, Pinheiro. Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras. Atheneu, [s. l.], v. 5, n. 9, 2004.
14. TACO. Tabela brasileira de composição de alimentos. NEPA - Unicamp, [s. l.], 2011.
15. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TBCA). Universidade de São Paulo (USP). Food Research Center (FoRC). Versão 7.2. São Paulo, 2023]. Disponível em: <http://www.fcf.usp.br/tbca>.
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR “Mini-mental state.” A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198.
17. Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1985). *The Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery: Therapy and clinical interpretation*. Tucson, AZ: Neuropsychological Press
18. MATSUDO, Sandra; et al. Questionario internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no brasil. *Atividade Física e Saúde*, v. 6, p. 5–14, 2001.
19. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989 May;28(2):193-213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
20. Beck AT, Steer RA, Brown GK. BDI-II: Beck Depression Inventory Manual. Psychological Corporation. 1996.
21. C. D. Spielbergert, R. I. Gorsuch, and R. E. Lushene, *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*, Consulting Psychologists Press, 1970.
22. EYILETEN, C. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is related to platelet reactivity and metformin treatment in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Canadian journal of diabetes*, v. 43, n. 1, p. 19–26, 2019.

23. GHADERNEZHAD, N. et al. Metformin pretreatment enhanced learning and memory in cerebral forebrain ischaemia: the role of the AMPK/BDNF/P70SK signalling pathway. *Pharmaceutical biology*, v. 54, n. 10, p. 2211–2219, 2016.
24. Navaratna, D.; Guo, S.-Z.; Hayakawa, K.; Wang, X.; Gerhardinger, C.; Lo, E.H. Decreased Cerebrovascular Brain-Derived Neurotrophic Factor–Mediated Neuroprotection in the Diabetic Brain. *Diabetes* 2011, 60, 1789–1796
25. SUN, L. et al. Risk factors for cognitive impairment in patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes research*, v. 2020, p. 4591938, 2020.
26. ALQUDAH, M. et al. Correlation between vitamin D and serum brain derived neurotrophic factor levels in type 2 diabetes mellitus patients. *Biomedical reports*, v. 16, n. 6, p. 54, 2022.
27. MOOSAIE, F. et al. Brain-derived neurotrophic factor in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, v. 18, n. 2, p. e0268816, 2023
28. SZÉMÁN B. et al. Changes in cognitive function in patients with diabetes mellitus. *Orvosi hetilap*, v. 153, n. 9, p. 323–329, 2012.
29. Wendell, C. R., Zonderman, A. B., Katzel, L. I., Rosenberger, W. F., Plamadeala, V. V., Hoseney, M. M., & Waldstein, S. R. (2016). Nonlinear associations between plasma cholesterol levels and neuropsychological function. *Neuropsychology*, 30(8), 980–987.
30. WALDSTEIN, S. R. et al. Cardiovascular disease and neurocognitive function. In: *Handbook of Medical Neuropsychology*. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 99–134.
31. Li, B., Lang, N., & Cheng, Z.-F. (2016). Serum levels of brain-derived neurotrophic factor are associated with diabetes risk, complications, and obesity: A cohort study from Chinese patients with type 2 diabetes. *Molecular Neurobiology*, 53(8), 5492–5499.
32. Boyuk B, Degirmencioglu S, Atalay H, Guzel S, Acar A, Celebi A, Ekizoglu I, Simsek C. Relationship between levels of brain-derived neurotrophic factor and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2014;2014:978143.
33. Silvia Ramos, Letícia Fuganti Campos, Deise Regina Baptista Maristela Strufaldi, Daniela Lopes Gomes, Débora Bohnen Guimarães, Débora Lopes Souto, Marlice Marques, Sabrina Soares de Santana Sousa, Márcio Lauria, Marcello Bertoluci e Tarcila Ferraz de Campos. *Terapia Nutricional no Pré-Diabetes e no Diabetes Mellitus Tipo 2*. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). ISBN: 978-65-5941-622-6.
34. Ding B, Xiao R, Ma W, Zhao L, Bi Y, Zhang Y. The association between macronutrient intake and cognition in individuals aged under 65 in China: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2018;8:e018573.

## Material suplementar

Tabela 1.  
Ingestão total de macronutrientes

<b>Macronutrientes</b>	<b>Participantes (n=25)</b>	
	Mediana (IQR), média (desvio padrão)	
Calorias totais (Kcal)	1769.03 ( $\pm$ 580.24)	
Proteínas totais (g)	87.36 ( $\pm$ 35.33 - 229.42)	
Lipídeos totais (g)	68.09 ( $\pm$ 4.07)	
Carboidratos totais (g)	213.95 ( $\pm$ 61.30)	
Fibras totais (g)	25.77 ( $\pm$ 13.32)	

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo do presente trabalho de dissertação foi avaliar as correlações entre os marcadores do estado nutricional sobre os marcadores de função cognitiva em indivíduos com *diabetes mellitus* do tipo 2.

O trabalho buscou contornar vieses metodológicos já anteriormente vistos na literatura. Foi utilizado o padrão ouro de análise de composição corporal, o raio-x de dupla energia (DXA), todos os pesquisadores foram treinados para utilizar os questionários cognitivos e instrumentos antropométricos e os equipamentos foram cautelosamente calibrados para resultados mais precisos.

Contudo, a pesquisa contou com algumas limitações. O estudo contou com uma amostra com alta heterogeneidade, grau mais elevado de escolaridade e melhor controle glicêmico, tendo em vista que o recrutamento foi realizado majoritariamente por meio de redes sociais. Além disso, a maior escolaridade possivelmente foi uma das causas do melhor controle glicêmico, que parece ter impactado nos resultados encontrados.

De acordo com os nossos achados, os resultados mostraram que o controle glicêmico parece ter uma correlação moderada com os níveis de BDNF, e um possível mecanismo compensatório do início da doença pode explicar a correlação positiva. Variáveis como IMC, peso, porcentagem de gordura e consumo alimentar não desempenharam correlação forte com os níveis de BDNF ou alterações cognitivas.

Em contrapartida, verifica-se a importância da temática para um rastreio mais precoce da doença e o entendimento do declínio cognitivo como complicação associada ao diabetes. Para futuras pesquisas, é necessário explorar melhor o papel do controle glicêmico nos níveis de BDNF e cognição, que parece ser um dos principais responsáveis nessa associação. Ademais, destaca-se a importância da manutenção do estado nutricional para o controle e manejo da diabetes, através de alterações no estilo de vida.

## REFERÊNCIAS

- A. A. B. FILHO. Manual fotográfico. **Manual Fotográfico. Inquérito de Nutrição no Município de Campinas**, 2014.
- ABEL, T. et al. Sleep, plasticity and memory from molecules to whole-brain networks. **Current biology: CB**, v. 23, n. 17, p. R774-88, 2013.
- ABV, Pinheiro. Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras. **Atheneu**, [s. l.], v. 5, n. 9, 2004.
- ACKLAND, Timothy R et al. Current Status of Body Composition Assessment in Sport. **SPORTS MEDICINE**, v. 42, n. 3, p. 227–249, 2012.
- AHMED, N. **Advanced glycation endproducts - Role in pathology of diabetic complications**. [S. l.: s. n.], 2005.
- ALKAN, E. et al. Metabolic syndrome alters relationships between cardiometabolic variables, cognition and white matter hyperintensity load. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 4356, 2019.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2016 American Diabetes Association (ADA) Diabetes Guidelines Summary Recommendation from NDEI. **National Diabetes Education Initiative**, [s. l.], v. 39, n. 1, 2016.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in diabetes-2022. **Diabetes care**, v. 45, n. Suppl 1, p. S17–S38, 2022.
- ARNOLD, S. E. et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. **Nature reviews. Neurology**, v. 14, n. 3, p. 168–181, 2018.
- ASHRAF, A. et al. Cortical hypermetabolism in MCI subjects: a compensatory mechanism? **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 42, n. 3, p. 447–458, 2015.
- BANKS, W. A.; OWEN, J. B.; ERICKSON, M. A. Insulin in the brain: there and back again. **Pharmacology & therapeutics**, v. 136, n. 1, p. 82–93, 2012
- BARDE, Y. A.; EDGAR, D.; THOENEN, H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. **The EMBO journal**, v. 1, n. 5, p. 549–553, 1982.
- BECK, A. T. et al. Hopelessness, depression, suicidal ideation, and clinical diagnosis of depression. **Suicide & life-threatening behavior**, v. 23, n. 2, p. 139–145, 1993

BEKINSCHTEIN, P. et al. BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 7, 2008.

BERTOLAZI, Alessandra Naimaier *et al.* Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 1, 2011.

BERTOLUCI, Marcello Casaccia *et al.* **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes**. [S. l.: s. n.], 2021.

BEYDOUN, M. A.; BEYDOUN, H. A.; WANG, Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. **Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 9, n. 3, p. 204–218, 2008.

Biaggio, A. M. B. & Natalício, L. (1979). Manual para o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). **Centro Editor de Psicologia Aplicada-CEPA**, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

BIESSELS, G. J. et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. **Lancet neurology**, v. 5, n. 1, p. 64–74, 2006.

BINGHAM, S. A. et al. Comparison of dietary assessment methods in nutritional epidemiology: weighed records v. 24 h recalls, food-frequency questionnaires and estimated-diet records. **British Journal of Nutrition**, v. 72, n. 4, 1994.

BLASKO, I. et al. How chronic inflammation can affect the brain and support the development of Alzheimer's disease in old age: the role of microglia and astrocytes: Chronic inflammation and Alzheimer's disease, I. Blasko et al. **Aging cell**, v. 3, n. 4, p. 169–176, 2004.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Vigitel Brasil 2021: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BRUCKI, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 61, n. 3B, p. 777–781, 2003.

BOYUK, B. et al. Relationship between levels of brain-derived neurotrophic factor and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. **Journal of diabetes research**, v. 2014, p. 1–6, 2014.

BUS, B. A. A. et al. Low serum BDNF levels in depressed patients cannot be attributed to individual depressive symptoms or symptom cluster. **The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry**, v. 15, n. 7, p. 561–569, 2014.

BUYSSE, D. J. et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry research**, v. 28, n. 2, p. 193–213, 1989.

CAIXETA, L. **Dêmemcia-Abordagem multidisciplinar**. Sao Paulo: [1ª ed.].

CHATURVEDI, N. The burden of diabetes and its complications: trends and implications for intervention. **Diabetes research and clinical practice**, v. 76 Suppl 1, n. 3, p. S3-12, 2007.

CHISSINI, Rafaelle B. C. et al. Obesidade na infância e adolescência: associação da inflamação e resistência à insulina com alterações metabólicas. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, [s. l.], v. 14, n. 3, 2015.

CHOW, Y. Y. et al. Associations between depression and cognition, mild cognitive impairment and dementia in persons with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes research and clinical practice**, v. 185, n. 109227, p. 109227, 2022.

CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS OF DIABETES: STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES-2020. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 43, 2020.

COBAS, R. et al. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. Em: **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. [s.l.] Conectando Pessoas, 2022.

CROWE, S. F. The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the trail making test. **Journal of clinical psychology**, v. 54, n. 5, p. 585–591, 1998.

DAVARPANA, M. et al. A systematic review and meta-analysis of association between brain-derived neurotrophic factor and type 2 diabetes and glycemic profile. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 2021.

DE OLIVEIRA, J. E. P.; JUNIOR, R. M. M.; VENCIO, S. **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. Sociedade Brasileira de Diabetes. [s.l.: s.n.].

DE SOUSA FERNANDES, M. S. et al. Effects of physical exercise on neuroplasticity and brain function: A systematic review in human and animal studies. **Neural plasticity**, v. 2020, p. 8856621, 2020.

DEBETTE, S. et al. Visceral fat is associated with lower brain volume in healthy middle-aged adults. **Annals of neurology**, v. 68, n. 2, p. 136–144, 2010.

DECARLI, C. et al. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. **Archives of neurology**, v. 58, n. 4, p. 643–647, 2001.

DE SOUSA FERNANDES, M. S. et al. Effects of physical exercise on neuroplasticity and brain function: A systematic review in human and animal studies. **Neural plasticity**, v. 2020, p. 8856621, 2020.

DEUSCHLE, M. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in sleep-disordered patients: relation to sleep stage N3 and rapid eye movement (REM) sleep across diagnostic entities. **Journal of Sleep Research**, v. 27, n. 1, 2018.

DIKMEN, S. S. et al. Test-retest reliability and practice effects of expanded Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. **Journal of the International Neuropsychological Society: JINS**, v. 5, n. 4, p. 346–356, 1999.

Duncan MT. Obtenção de dados normativos para desempenho no teste de stroop num grupo de estudantes do ensino fundamental em Niterói. **J Bras Psiquiatr** 2006;55:42-48.

DUNNING, Trisha; SINCLAIR, Alan; COLAGIURI, Stephen. New IDF Guideline for managing type 2 diabetes in older people. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [s. l.], v. 103, n. 3, 2014.

DYE, L. et al. The relationship between obesity and cognitive health and decline. **The Proceedings of the Nutrition Society**, v. 76, n. 4, p. 443–454, 2017.

ERNST, F. R.; GRIZZLE, A. J. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. **Journal of the American Pharmaceutical Association (Washington, D.C.: 1996)**, v. 41, n. 2, p. 192–199, 2001.

FAIRBROTHER, U. et al. Genetics of severe obesity. **Current diabetes reports**, v. 18, n. 10, p. 85, 2018.

FARRUGGIA, M. C.; SMALL, D. M. Effects of adiposity and metabolic dysfunction on cognition: A review. **Physiology & behavior**, v. 208, n. 112578, p. 112578, 2019.

FEDERATION, International Diabetes. **IDF Diabetes Atlas Tenth edition 2021**. [S. l.], 2021.

FEINMAN, R. D. et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 31, n. 1, p. 1–13, 2015.

FISHMAN, S. L. et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. **Molecular medicine (Cambridge, Mass.)**, v. 24, n. 1, p. 59, 2018.

FOLCH, J. et al. The involvement of peripheral and brain insulin resistance in late onset Alzheimer's dementia. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 11, p. 236, 2019

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of psychiatric research**, v. 12, n. 3, p. 189–198, 1975.

FRANCESCHI, C. et al. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. **Nature reviews. Endocrinology**, v. 14, n. 10, p. 576–590, 2018.

FRANZ, M. J. et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 110, n. 12, p. 1852–1889, 2010.

FUJINAMI, A. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance. **Clinical Biochemistry**, v. 41, n. 10–11, 2008.

GAKIDOU, E. et al. Management of diabetes and associated cardiovascular risk factors in seven countries: A comparison of data from national health examination surveys. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 89, n. 3, 2011.

GARCIA-SERRANO, A. M.; DUARTE, J. M. N. Brain metabolism alterations in type 2 diabetes: What did we learn from diet-induced diabetes models? **Frontiers in neuroscience**, v. 14, p. 229, 2020.

GAMI, A. S. et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 49, n. 4, p. 403–414, 2007.

GAVIN, James R. *et al.* **Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus**. [S. l.: s. n.], 2002.

GONZALEZ, J. S. et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. **Diabetes care**, v. 31, n. 12, p. 2398–2403, 2008.

GBD 2016 DEMENTIA COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Lancet neurology**, v. 18, n. 1, p. 88–106, 2019.

GBD 2019 DIABETES IN THE AMERICAS COLLABORATORS. Burden of diabetes and hyperglycaemia in adults in the Americas, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The lancet. Diabetes & endocrinology**, 2022.

GIESE, Maria *et al.* The Interplay of Stress and Sleep Impacts BDNF Level. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 8, n. 10, 2013.

GOLTZ, A. et al. Association of brain-derived neurotrophic factor and vitamin D with depression and obesity: A population-based Study. **Neuropsychobiology**, v. 76, n. 4, p. 1–11, 2018.

GONZALEZ, A. et al. Impact of mismatches in HbA1c vs glucose values on the diagnostic classification of diabetes and prediabetes. **Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association**, v. 37, n. 4, p. 689–696, 2020.

GORESTEIN, Clarice; ANDRADE, Laura. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. **Rev Psiq Clin**, [s. l.], v. 25, n. 5, 1998.

GRILLO, C. A. et al. Insulin-stimulated translocation of GLUT4 to the plasma membrane in rat hippocampus is PI3-kinase dependent. **Brain Research**, v. 1296, 2009.

GUEZ, A. et al. The epidemiology of cognitive development. **Cognition**, v. 213, n. 104690, p. 104690, 2021.

GUNSTAD, J. et al. Relationship between body mass index and brain volume in healthy adults. **The International journal of neuroscience**, v. 118, n. 11, p. 1582–1593, 2008.

GUO, W.; NAGAPPAN, G.; LU, B. Differential effects of transient and sustained activation of BDNF-TrkB signaling. **Developmental neurobiology**, v. 78, n. 7, p. 647–659, 2018.

GUTHOLD, R. et al. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. **The Lancet. Global health**, v. 6, n. 10, p. e1077–e1086, 2018.

HAMLEY, I. W. The amyloid beta peptide: a chemist's perspective. Role in Alzheimer's and fibrillization. **Chemical reviews**, v. 112, n. 10, p. 5147–5192, 2012.

HE, M.; WANG, J. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus. **Acta Biochimica et Biophysica Sinica**, v. 46, n. 5, 2014.

HEGEMAN, J. M. et al. Phenomenology of depression in older compared with younger adults: meta-analysis. **The British journal of psychiatry: the journal of mental science**, v. 200, n. 4, p. 275–281, 2012.

HO, N.; SOMMERS, M. S.; LUCKI, I. Effects of diabetes on hippocampal neurogenesis: links to cognition and depression. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 37, n. 8, p. 1346–1362, 2013.

HODSON, R. Alzheimer's disease. **Nature**, v. 559, n. 7715, p. S1, 2018.

HU, F. B.; VAN DAM, R. M.; LIU, S. Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. **Diabetologia**, v. 44, n. 7, p. 805–817, 2001.

Introduction: Standards of medical care in diabetes-2019. **Diabetes care**, v. 42, n. Suppl 1, p. S1–S2, 2019.

INSTITUTE OF MEDICINE; FOOD AND NUTRITION BOARD; COMMITTEE ON NUTRITION SERVICES FOR MEDICARE BENEFICIARIES. **The role of nutrition in maintaining health in the nation's elderly: Evaluating coverage of nutrition services for the medicare population**. Washington, D.C., DC: National Academies Press, 2000.

JAMALI, A.; SHAHRBANIAN, S.; MORTEZA TAYEBI, S. The effects of exercise training on the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the patients with type 2 diabetes: A systematic review of the randomized controlled trials. **Journal of diabetes and metabolic disorders**, v. 19, n. 1, p. 633–643, 2020

JANELIDZE, S. et al. Increased blood-brain barrier permeability is associated with dementia and diabetes but not amyloid pathology or APOE genotype. **Neurobiology of aging**, v. 51, p. 104–112, 2017

Jl, S L *et al.* The relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of alzheimer'disease: An updated meta-analysis of cohort studies. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 8, 2019.

JOSHI, M.; SHAH, D. P.; KRISHNAKUMAR, A. Extreme glycemic fluctuations debilitate NRG1, ErbB receptors and Olig1 function: Association with regeneration, cognition and mood alterations during diabetes. **Molecular neurobiology**, v. 58, n. 9, p. 4727–4744, 2021.

KAHN, Richard. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 20, n. 7, 1997.

KAREGE, F. et al. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. **Biological psychiatry**, v. 57, n. 9, p. 1068–1072, 2005

KELLOW, N. J.; COUGHLAN, M. T. Effect of diet-derived advanced glycation end products on inflammation. **Nutrition reviews**, v. 73, n. 11, p. 737–759, 2015.

KERWIN, D. R. et al. Interaction between body mass index and central adiposity and risk of incident cognitive impairment and dementia: results from the Women's Health Initiative Memory Study: Bmi, central adiposity, cognitive impairment, and dementia. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 59, n. 1, p. 107–112, 2011.

KIM, O. Y.; SONG, J. The importance of BDNF and RAGE in diabetes-induced dementia. **Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society**, v. 160, n. 105083, p. 105083, 2020.

KIM, H.-G. Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus. **Yeungnam University journal of medicine**, v. 36, n. 3, p. 183–191, 2019.

KIVIPELTO, M.; MANGIALASCHE, F.; NGANDU, T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. **Nature reviews. Neurology**, v. 14, n. 11, p. 653–666, 2018.

KLEINRIDDERS, A. et al. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. **Diabetes**, v. 63, n. 7, p. 2232–2243, 2014.

KOTAN, Z. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor and leptin levels in patients with a diagnosis of severe major depressive

disorder with melancholic features. **Therapeutic advances in psychopharmacology**, v. 2, n. 2, p. 65–74, 2012.

KRABBE, K. S. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 50, n. 2, 2007.

LETENNEUR, L. et al. Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. **American journal of epidemiology**, v. 165, n. 12, p. 1364–1371, 2007.

LIN, P.-J. et al. Dementia diagnosis disparities by race and ethnicity. **Medical care**, v. 59, n. 8, p. 679–686, 2021.

LYNCH, C. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia, a global survey: Public health: Engaging people in ADRD research. **Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association**, v. 16, n. S10, 2020.

LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care. **Lancet**, v. 390, n. 10113, p. 2673–2734, 2017.

LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **Lancet**, v. 396, n. 10248, p. 413–446, 2020.

LLOYD, C. E. et al. Prevalence and correlates of depressive disorders in people with Type 2 diabetes: results from the International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTERPRET-DD) study, a collaborative study carried out in 14 countries. **Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association**, v. 35, n. 6, p. 760–769, 2018.

LOTAN, R. et al. Effect of advanced glycation end products on cognition in older adults with type 2 diabetes: Results from a pilot clinical trial. **Journal of Alzheimer's Disease**, [s. l.], v. 82, n. 4, 2021.

LOTTA, L. A. et al. Association of genetic variants related to gluteofemoral vs abdominal fat distribution with type 2 diabetes, coronary disease, and cardiovascular risk factors. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 320, n. 24, p. 2553–2563, 2018.

MADEIRA, I. R. et al. Ponto de corte do índice Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) avaliado pela curva Receiver Operating Characteristic (ROC) na detecção de síndrome metabólica em crianças pré-púberes com excesso de peso. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 52, n. 9, p. 1466–1473, 2008.

MATSUDO, Sandra et al. MATSUDO, Sandra et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, [s. l.], v. 6, n. 2, 2001.

MAZZONE, T.; CHAIT, A.; PLUTZKY, J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. **Lancet**, v. 371, n. 9626, p. 1800–1809, 2008.

MAYEDA, E. R.; WHITMER, R. A.; YAFFE, K. Diabetes and cognition. **Clinics in geriatric medicine**, v. 31, n. 1, p. 101–15, ix, 2015.

MENDANHA, D. B. DE A. et al. Fatores de risco e incidência da retinopatia diabética. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 75, n. 6, 2016.

MENDIS, S.; DAVIS, S.; NORRVING, B. Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease. **Stroke**, v. 46, n. 5, 2015.

MICHAILIDIS, M. et al. Alzheimer's disease as type 3 diabetes: Common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 5, p. 2687, 2022.

MILES, W. R. Psychologic tests applied to diabetic patients. **Archives of internal medicine**, v. 30, n. 6, p. 767, 1922.

MIRANDA, M. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 13, p. 363, 2019.

MITRUSHINA, M. N. et al. **Handbook of normative data for neuropsychological assessment**. 2. ed. New York, NY: Oxford University Press, 2005.

MOHAMMEDI, K. et al. Comparative effects of microvascular and macrovascular disease on the risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes. **Cardiovascular diabetology**, v. 16, n. 1, 2017.

MOHANDAS, E.; RAJMOHAN, V.; RAGHUNATH, B. Neurobiology of Alzheimer's disease. **Indian journal of psychiatry**, v. 51, n. 1, p. 55–61, 2009.

MOHEET, Amir; MANGIA, Silvia; SEAQUIST, Elizabeth R. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [s. l.], v. 1353, n. 1, 2015.

MORAN, C. et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. **Diabetes care**, v. 36, n. 12, p. 4036–4042, 2013.

MURILLO ORTÍZ, B. et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels and premature cognitive impairment/dementia in type 2 diabetes. **World Journal of Diabetes**, v. 7, n. 20, 2016.

MUSSARDO, G. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases report of a joint WHO FAO expert consultation by World Health Organization. **Statistical Field Theor**, v. 53, n. 9, 2019.

NAKAGAWA, T. et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice. **Diabetes**, v. 49, n. 3, 2000.

- NAM, K.-W. et al. Abdominal fatness and cerebral white matter hyperintensity. **Journal of the neurological sciences**, v. 404, p. 52–57, 2019.
- NETH, B. J.; CRAFT, S. Insulin resistance and Alzheimer's disease: Bioenergetic linkages. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 9, 2017.
- NEWTON, C. A.; RASKIN, P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences: Clinical and biochemical differences. **Archives of internal medicine**, v. 164, n. 17, p. 1925–1931, 2004
- NGUYEN, J. C. D.; KILLCROSS, A. S.; JENKINS, T. A. Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes. **Frontiers in neuroscience**, v. 8, p. 375, 2014.
- NGUYEN, T. T. et al. Role of insulin resistance in the Alzheimer's disease progression. **Neurochemical research**, v. 45, n. 7, p. 1481–1491, 2020.
- NURJONO, M.; LEE, J.; CHONG, S.-A. A review of brain-derived neurotrophic factor as a candidate biomarker in schizophrenia. **Clinical psychopharmacology and neuroscience: the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology**, v. 10, n. 2, p. 61–70, 2012
- O'BRIEN, P. D. et al. Neurological consequences of obesity. **Lancet neurology**, v. 16, n. 6, p. 465–477, 2017.
- OMS. **Informe Mundial 2008 OMS**. [S. l.: s. n.], 2008.
- PALTA, P. et al. 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. **Journal of the International Neuropsychological Society: JINS**, v. 20, n. 3, p. 278–291, 2014.
- Partington JE, Leiter RG. Partington's Pathway Test. **Psychological Service Center Bulletin** 1949;168:111-117
- PATTERSON, C. C. et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. **Lancet**, v. 373, n. 9680, p. 2027–2033, 2009.
- PEARSON-LEARY, J.; MCNAY, E. C. Novel roles for the insulin-regulated glucose transporter-4 in hippocampally dependent memory. **Journal of Neuroscience**, v. 36, n. 47, 2016.
- PETERSMANN, A. et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. **Experimental and clinical endocrinology & diabetes**, v. 127, n. S 01, p. S1–S7, 2019.
- PEZET, S.; MCMAHON, S. B. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. **Annual review of neuroscience**, v. 29, n. 1, p. 507–538, 2006.

PI-SUNYER, F. X. et al. Multicenter randomized trial of a comprehensive prepared meal program in type 2 diabetes. **Diabetes care**, v. 22, n. 2, p. 191–197, 1999.

POHL, D. J. et al. Relationship between residential segregation, later-life cognition, and incident dementia across race/ethnicity. **International journal of environmental research and public health**, v. 18, n. 21, 2021.

PRICKETT, C.; BRENNAN, L.; STOLWYK, R. Examining the relationship between obesity and cognitive function: a systematic literature review. **Obesity research & clinical practice**, v. 9, n. 2, p. 93–113, 2015.

PUGAZHENTHI, S.; QIN, L.; REDDY, P. H. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. **Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease**, v. 1863, n. 5, p. 1037–1045, 2017

QIZILBASH, N. et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. **The lancet. Diabetes & endocrinology**, v. 3, n. 6, p. 431–436, 2015.

QUERFURTH, H. W.; LAFERLA, F. M. Alzheimer's disease. **The New England journal of medicine**, v. 362, n. 4, p. 329–344, 2010.

RAHMANI, M.; RAHMANI, F.; REZAEI, N. The brain-derived neurotrophic factor: Missing link between sleep deprivation, insomnia, and depression. **Neurochemical research**, v. 45, n. 2, p. 221–231, 2020.

RAWLINGS, A. M. et al. The association of late-life diabetes status and hyperglycemia with incident mild cognitive impairment and dementia: The ARIC Study. **Diabetes care**, v. 42, n. 7, p. 1248–1254, 2019.

RAZ, L.; KNOEFEL, J.; BHASKAR, K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. **Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 36, n. 1, p. 172–186, 2016.

RODACKI, M. *et al.* Classificação do diabetes. *In*: DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. [S. l.: s. n.], 2021.

ROGLIC, G. WHO Global report on diabetes: A summary. **International journal of noncommunicable diseases**, v. 1, n. 1, p. 3, 2016.

ROLIM, L. C. et al. A systematic review of treatment of painful diabetic neuropathy by pain phenotype versus treatment based on medical comorbidities. **Frontiers in neurology**, v. 8, p. 285, 2017.

SADANAND, S.; BALACHANDAR, R.; BHARATH, S. Memory and executive functions in persons with type 2 diabetes: a meta-analysis: Type 2 Diabetes and Cognition. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 32, n. 2, p. 132–142, 2016.

SANDRINI, L. et al. Association between obesity and circulating brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels: Systematic review of literature and meta-analysis. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 8, p. 2281, 2018.

SARMA, S.; SOCKALINGAM, S.; DASH, S. Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. **Diabetes, obesity & metabolism**, v. 23 Suppl 1, p. 3–16, 2021.

SAVAGE, D. B.; PETERSEN, K. F.; SHULMAN, G. I. Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. **Hypertension**, v. 45, n. 5, p. 828–833, 2005

SCHOBBER, P.; BOER, C.; SCHWARTE, L. A. Correlation coefficients: Appropriate use and interpretation. **Anesthesia and analgesia**, v. 126, n. 5, p. 1763–1768, 2018.

SCHREIBER, S. et al. Blood brain barrier breakdown as the starting point of cerebral small vessel disease? - New insights from a rat model. **Experimental & translational stroke medicine**, v. 5, n. 1, p. 4, 2013.

SCHWARTZ, M. W. et al. Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes. **Nature**, v. 503, n. 7474, p. 59–66, 2013.

SCHWINGSHACKL, L.; HOFFMANN, G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies: Mediterranean diet and cancer risk. **International journal of cancer. Journal international du cancer**, v. 135, n. 8, p. 1884–1897, 2014.

SELVIN, E. Are there clinical implications of racial differences in HbA1c? A difference, to be a difference, must make a difference. **Diabetes care**, v. 39, n. 8, p. 1462–1467, 2016.

SINGH, G. M. et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: A pooled analysis. **PLoS ONE**, v. 8, n. 7, 2013.

SINGH-MANOUX, A. et al. Obesity phenotypes in midlife and cognition in early old age: the Whitehall II cohort study. **Neurology**, v. 79, n. 8, p. 755–762, 2012.

SKOOG, I.; GUSTAFSON, D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. **Neurological research**, v. 28, n. 6, p. 605–611, 2006.

SKYLER, J. S. et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, Natural History, and Prognosis. **Diabetes**, v. 66, n. 2, p. 241–255, 2017.

SMITH, E. et al. A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment: Obesity and cognitive function across lifespan. **Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 12, n. 9, p. 740–755, 2011.

SOAITA, I.; YIN, W.; RUBENSTEIN, D. A. Glycated albumin modifies platelet adhesion and aggregation responses. **Platelets**, v. 28, n. 7, p. 682–690, 2017.

SOCHOCKA, M. et al. The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's disease—a critical review. **Molecular neurobiology**, v. 56, n. 3, p. 1841–1851, 2019.

Spielberger C. D., Gorsuch, R. L. & Lushene, R. D. (1970). STAI: manual for the State – Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: **Consulting Psychologists Press**.

SRODULSKI, S. et al. Neuroinflammation and neurologic deficits in diabetes linked to brain accumulation of amylin. **Molecular neurodegeneration**, v. 9, n. 1, p. 30, 2014.

STRACHAN, M. W. J. et al. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. **Nature reviews. Endocrinology**, v. 7, n. 2, p. 108–114, 2011.

SINGH, D. D. et al. Development of dementia in type 2 diabetes patients: Mechanisms of insulin resistance and antidiabetic drug development. **Cells (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 23, p. 3767, 2022.

SUN, Y. et al. Metabolism: A novel shared link between diabetes mellitus and Alzheimer's disease. **Journal of diabetes research**, v. 2020, p. 4981814, 2020.

SUWA, M. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type 2 diabetes mellitus. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 55, n. 7, 2006.

TACO. Tabela brasileira de composição de alimentos. **NEPA - Unicamp**, [s. l.], 2011.

TANCREDI, M. et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. **The New England journal of medicine**, v. 373, n. 18, p. 1720–1732, 2015.

Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TBCA). Universidade de São Paulo (USP). Food Research Center (FoRC). Versão 7.2. São Paulo, 2023]. Disponível em: <http://www.fcf.usp.br/tbca>.

TINAJERO, M. G.; MALIK, V. S. An update on the epidemiology of type 2 diabetes: A global perspective. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 50, n. 3, p. 337–355, 2021.

TRIPATHI, B. K.; SRIVASTAVA, A. K. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 12, n. 7, p. RA130–47, 2006.

TUOMILEHTO, Jaakko *et al.* Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 344, n. 18, 2001.

UMEGAKI, H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights. **Clinical interventions in aging**, v. 9, p. 1011–1019, 2014

UMEGAKI, H. Dementia: type 2 diabetes has a slow and insidious effect on cognition: Dementia. **Nature reviews. Neurology**, v. 11, n. 3, p. 127–128, 2015.

VAN DEN BERG, E. et al. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1792, n. 5, p. 470–481, 2009.

VAN DE REST, O. et al. Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: a systematic review. **Advances in nutrition (Bethesda, Md.)**, v. 6, n. 2, p. 154–168, 2015.

VAN SLOTEN, T. T. et al. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. **The Lancet. Diabetes & endocrinology**, v. 8, n. 4, p. 325–336, 2020.

VINDAS-SMITH, R. et al. Fat intake and obesity-related parameters predict striatal BDNF gene expression and dopamine metabolite levels in cafeteria diet-fed rats. **Neuroscience**, v. 491, p. 225–239, 2022.

WALLEY, A. J.; BLAKEMORE, A. I. F.; FROGUEL, P. Genetics of obesity and the prediction of risk for health. **Human molecular genetics**, v. 15 Spec No 2, n. suppl\_2, p. R124-30, 2006.

WARDLE, R. A.; POO, M.-M. Brain-derived neurotrophic factor modulation of GABAergic synapses by postsynaptic regulation of chloride transport. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 23, n. 25, p. 8722–8732, 2003.

WESTWELL-ROPER, C. et al. IL-1 blockade attenuates islet amyloid polypeptide-induced proinflammatory cytokine release and pancreatic islet graft dysfunction. **The journal of immunology**, v. 187, n. 5, p. 2755–2765, 2011.

Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. **World Health Organization technical report series**, v. 854, p. 1–452, 1995.

WILLIAMS, Rhys. **IDF Atlas 9th Edition 2019**. [S. /], 2019.

WU, Xuefang; NUSSBAUM, Maury A.; MADIGAN, Michael L. Executive function and measures of fall risk among people with obesity. **Perceptual and Motor Skills**, [s. /], v. 122, n. 3, 2016.

WU, L.; SUN, D. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: An updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, 2017.

XU, B. et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. **Nature Neuroscience**, v. 6, n. 7, 2003.

XUE-SHAN, Z. et al. Imbalanced cholesterol metabolism in Alzheimer's disease. **Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry**, v. 456, p. 107–114, 2016.

YAN, S. F. et al. Receptor for advanced glycation end products and the cardiovascular complications of diabetes and beyond: lessons from AGEing. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 35, n. 3, p. 511–24, viii, 2006.

YAZDANPANA, S. et al. Evaluation of glycated albumin (GA) and GA/HbA1c ratio for diagnosis of diabetes and glycemic control: A comprehensive review. **Critical reviews in clinical laboratory sciences**, v. 54, n. 4, p. 219–232, 2017.

ZHAO, C. et al. Dietary patterns, physical activity, sleep, and risk for dementia and cognitive decline. **Current nutrition reports**, v. 7, n. 4, p. 335–345, 2018

ZHEN, Y.-F. et al. Cognition, serum BDNF levels, and BDNF Val66Met polymorphism in type 2 diabetes patients and healthy controls. **Oncotarget**, v. 9, n. 3, p. 3653–3662, 2018.

ZHENG, B. et al. Glycemic control, diabetic complications, and risk of dementia in patients with diabetes: Results from a large U.k. cohort study. **Diabetes care**, v. 44, n. 7, p. 1556–1563, 2021

ZHENG, F. et al. Regulation of brain-derived neurotrophic factor expression in neurons. **International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology**, v. 4, n. 4, p. 188–200, 2012.

ZIEGENHORN, A. A. et al. Serum neurotrophins--a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. **Neurobiology of aging**, v. 28, n. 9, p. 1436–1445, 2007.

**ANEXOS**

## ANEXO 1 - Questionário de Caracterização da Amostra

<b>Questionário de Caracterização da Amostra</b>
Questionário nº _____ data de aplicação: ____ / ____ / ____
<b>DADOS PESSOAIS</b>
Qual é a sua data de nascimento? Dia/Mês/Ano
Sexo:
(0) Feminino
(1) Masculino
Qual é a sua cor ou raça?
(0) Branca
(1) Preta
(2) Amarela
(3) Parda
(4) Indígena
Qual é a sua escolaridade?
(0) Analfabeto / primário incompleto
(1) Primário completo / ginasial incompleto
(2) Ginasial completo / colegial incompleto
(3) Colegial completo / superior incompleto
(4) Superior completo
(5) Não declarado
Há quanto tempo foi diagnosticado com Diabetes Mellitus do tipo 2?
Possui outras comorbidades?
Quais medicamentos faz uso diário?
Estado Civil?
(1) Solteiro
(2) Casado
(3) Divorciado/ Separado
(4) Viúvo

Renda?

(1) Até 1 salário mínimo

(2) De 2 a 4 salários mínimos

(3) De 4 a 6 salários mínimos

(4) Acima de 6 salários mínimos

Fumante?

(0) Sim

(1) Não

ANEXO 2 – Registro alimentar para estimativa do consumo alimentar

<b>Registro Alimentar</b>		
Horário e tipo de refeição	Alimentos	Quantidades (g/mL)
<b>Desjejum</b>  Horário: Local:		
<b>Colação</b>  Horário: Local:		
<b>Almoço</b>  Horário: Local:		
<b>Lanche da tarde</b>  Horário: Local:		
<b>Jantar</b>		

Horário: Local:		
<b>Ceia</b>  Horário: Local:		

### ANEXO 3 - Mini Exame do Estado Mental

<b>MINI EXAME DO ESTADO MENTAL(MEEM)</b>
<p><b>ORIENTAÇÃO TEMPORAL:</b> Anote um ponto para cada resposta certa:</p> <p>3) Por favor, diga-me:</p> <p>    Dia da semana ( )</p> <p>    Dia do mês ( )</p> <p>    Mês ( )</p> <p>    Ano ( )</p> <p>    Hora aprox. ( )</p> <p>    Total de pontos:</p> <p><b>ORIENTAÇÃO ESPACIAL:</b> Anote um ponto para cada resposta certa</p> <p>4) Responda:</p> <p>Onde estamos: consultório, hospital, residência ( ) Em que lugar estamos: andar, sala, cozinha( ) Em que bairro estamos: ( ) Em que cidade estamos ( ) Em que estado estamos ( )</p> <p>Total de pontos:</p> <p><b>REGISTRO DA MEMÓRIA IMEDIATA:</b></p> <p>5) Vou lhe dizer o nome de três objetos e quando terminar, pedirei para repeti-los, em qualquer ordem. Guarde-os que mais tarde voltarei a perguntar: Arvore, Mesa, Cachorro. A ( ) M ( ) C ( )</p>

Obs: Leia os nomes dos objetos devagar e de forma clara, somente um a vez e anote.

Se o total for diferente de três: - repita todos os objetos até no máximo três repetições;

- anote o número de repetições que fez \_\_\_\_\_;

- nunca corrija a primeira parte; anote um ponto para cada objeto lembrado e zero para os que não foram lembrados.

Total de pontos:

### **ATENÇÃO E CÁLCULO:**

6) Vou lhe dizer alguns números e gostaria que realizasse os seguintes cálculos:

100-7; 93-7; 86-7; 79-7; 72-7; \_\_\_\_; \_\_\_\_; \_\_\_\_; \_\_\_\_; \_\_\_\_\_. (93; 86; 79; 72; 65)

Total de pontos:

### **MEMÓRIA RECENTE:**

7) Há alguns minutos, o Sr (a) repetiu uma série de três palavras.

Por favor, diga-me agora quais ainda se lembra: A ( ) M ( ) C ( )

Obs: anote um ponto para cada resposta correta: Arvore, Mesa, Cachorro.

Total de pontos:

### **LINGUAGEM:** Anote um ponto para cada resposta correta:

8) Aponte a caneta e o relógio e peça para nomeá-los: C ( ) R ( )

(permita dez segundos para cada objeto)

Total de pontos:

9) Repita a frase que eu vou lhe dizer (pronunciar em voz alta, bem articulada e lentamente) "NEM AQUI, NEM ALÍ, NEM LÁ"

Total de pontos:

10) Dê ao entrevistado uma folha de papel, na qual esteja escrito em letras grandes: "FECHE OS OLHOS". Diga-lhe : leia este papel e faça o que está escrito (permita dez segundos).

Total de pontos:

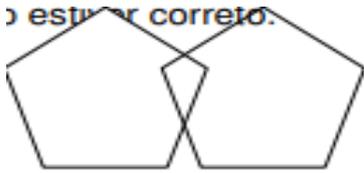
11) Vou lhe dar um papel e quando eu o entregar, pegue com sua mão direita, dobre-o na metade com as duas mãos e coloque no chão. P ( ) D ( ) C ( )

Total de pontos:

12) Pedir ao entrevistado que escreva uma frase em um papel em branco. O Sr (a) poderia escrever uma frase completa de sua escolha? (contar um ponto se a frase tem sujeito, verbo, predicado, sem levar em conta erros de ortografia ou de sintaxe). Se o entrevistado não fizer corretamente, perguntar-lhe: "Isto é uma frase/ E permitir-lhe corrigir se tiver consciência de seu erro. (máximo de trinta segundos).

Total de pontos:

13) Por favor, copie este desenho. (entregue ao entrevistado o desenho e peça-o para copiar). A ação está correta se o desenho tiver dois pentágonos com intersecção de um ângulo. Anote um ponto se o desenho estiver correto.

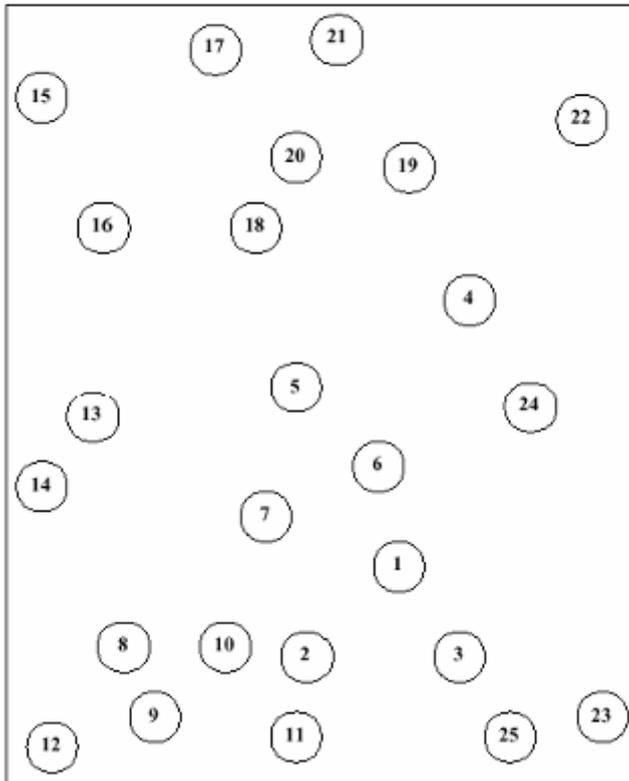
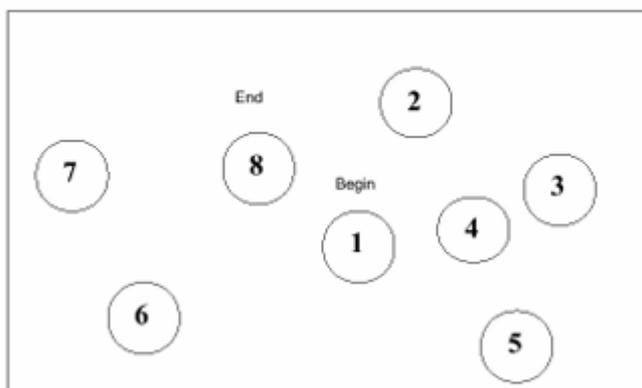


**TOTAL:**

## ANEXO 4 – Teste de Trilhas A e B

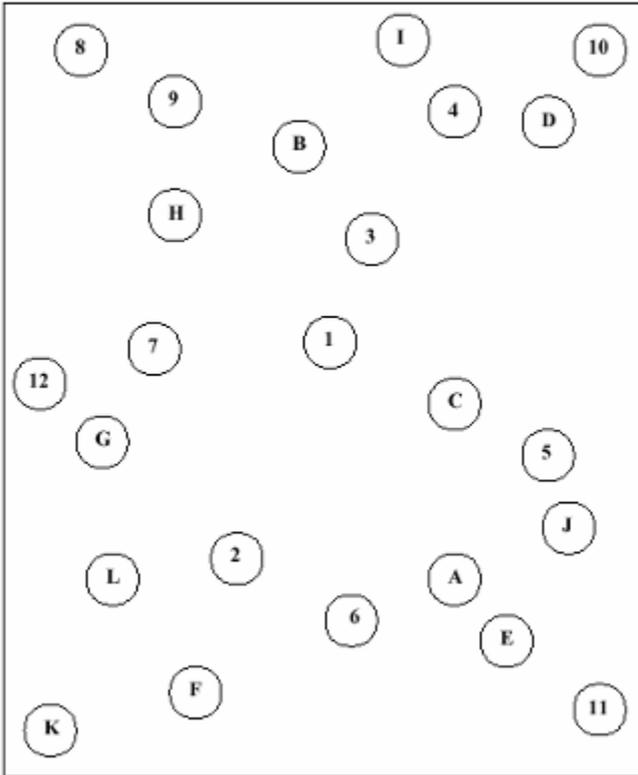
**Trail Making A & B****Trail Making Test Part A**

Patient's Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

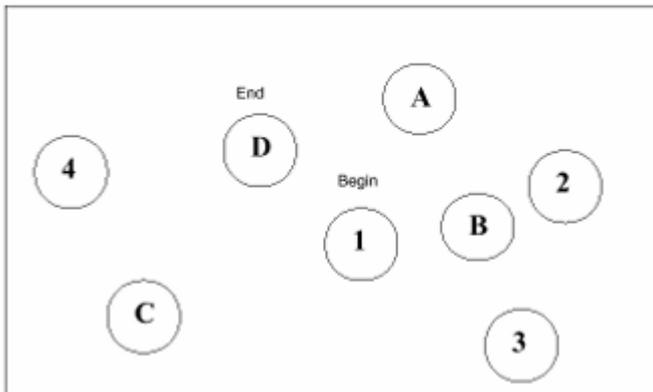
**Trail Making Test Part A – SAMPLE**

**Trail Making Test Part B**

Patient's Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_



**Trail Making Test Part B – SAMPLE**



## Anexo 5 - Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)

**Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) - versão curta**

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ Sexo: F ( ) M ( )

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na ÚLTIMA semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo.

Para responder as questões lembre-se que:

-Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal

-Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

1a) Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias \_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

1b) Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

horas: \_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_

2a) Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente

sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)

dias \_\_\_\_\_ por SEMANA ( ) Nenhum

2b) Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

3a) Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

dias \_\_\_\_\_ por SEMANA ( ) Nenhum

3b) Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a) Quanto tempo no total você gasta sentado durante **um dia de semana**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

4b) Quanto tempo no total você gasta sentado durante **um dia de final de semana**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

## ANEXO 6 - Pittsburgh Sleep Questionnaire (PSQI)

**Questionário Pittsburgh Sleep Questionnaire(PSQI)**

*Instruções:* As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono durante o último mês somente. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites do último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite?

Hora usual de deitar \_\_\_\_\_

2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite?

Número de minutos \_\_\_\_\_

3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?

Hora usual de levantar \_\_\_\_\_

4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama).

Horas de sono por noite \_\_\_\_\_

Para cada uma das questões restantes, marque a melhor (uma) resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5. Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade de dormir porque você...

(a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos

( ) Nenhuma no último mês

( ) Menos de 1 vez/ semana

( ) 1 ou 2 vezes/ semana

( ) 3 ou mais vezes/ semana

(b) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo

( ) Nenhuma no último mês

( ) Menos de 1 vez/ semana

1 ou 2 vezes/ semana

3 ou mais vezes/ semana

(c) Precisou levantar para ir ao banheiro

Nenhuma no último mês

Menos de 1 vez/ semana

1 ou 2 vezes/ semana

3 ou mais vezes/ semana

(d) Não conseguiu respirar confortavelmente

Nenhuma no último mês

Menos de 1 vez/ semana

1 ou 2 vezes/ semana

3 ou mais vezes/ semana

(e) Tossiu ou roncou forte

Nenhuma no último mês

Menos de 1 vez/ semana

1 ou 2 vezes/ semana

3 ou mais vezes/ semana

(f) Sentiu muito frio

Nenhuma no último mês

Menos de 1 vez/ semana

1 ou 2 vezes/ semana

3 ou mais vezes/ semana

(g) Sentiu muito calor

Nenhuma no último mês

Menos de 1 vez/ semana

1 ou 2 vezes/ semana

3 ou mais vezes/ semana

(h) Teve sonhos ruins

- ( ) Nenhuma no último mês
- ( ) Menos de 1 vez/ semana
- ( ) 1 ou 2 vezes/ semana
- ( ) 3 ou mais vezes/ semana

(i) Teve dor

- ( ) Nenhuma no último mês
- ( ) Menos de 1 vez/ semana
- ( ) 1 ou 2 vezes/ semana
- ( ) 3 ou mais vezes/ semana

(j) Outra(s) razão(ões), por favor descreva

---

Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?

- ( ) Nenhuma no último mês
- ( ) Menos de 1 vez/ semana
- ( ) 1 ou 2 vezes/ semana
- ( ) 3 ou mais vezes/ semana

6. Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?

- ( ) Muito boa
- ( ) Boa
- ( ) Ruim
- ( ) Muito ruim

7. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?

- ( ) Nenhuma no último mês
- ( ) Menos de 1 vez/ semana
- ( ) 1 ou 2 vezes/ semana

3 ou mais vezes/ semana

8. No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez/ semana
- 1 ou 2 vezes/ semana
- 3 ou mais vezes/ semana

9. Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?

- Nenhuma dificuldade
- Um problema leve
- Um problema razoável
- Um grande problema

10. Você tem um(a) parceiro [esposo(a)] ou colega de quarto?

- Não
- Parceiro ou colega, mas em outro quarto
- Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama
- Parceiro na mesma cama

**Se você tem um parceiro ou colega de quarto, pergunte a ele/ela com que frequência, no último mês, você teve ...**

(a) Ronco forte

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez/ semana
- 1 ou 2 vezes/ semana
- 3 ou mais vezes/ semana

(b) Longas paradas na respiração enquanto dormia

- Nenhuma no último mês

Menos de 1 vez/ semana

1 ou 2 vezes/ semana

3 ou mais vezes/ semana

(c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia

Nenhuma no último mês

Menos de 1 vez/ semana

1 ou 2 vezes/ semana

3 ou mais vezes/ semana

(d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono

Nenhuma no último mês

Menos de 1 vez/ semana

1 ou 2 vezes/ semana

3 ou mais vezes/ semana

(e) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva

\_\_\_\_\_

Nenhuma no último mês

Menos de 1 vez/ semana

1 ou 2 vezes/ semana

3 ou mais vezes/ semana

## ANEXO 7 - Questionário Beck Depression Inventory (BDI)

**INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)**

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler com cuidado cada grupo, marcar o número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido na última semana, incluindo hoje.

01.

(0) Não me sinto triste.

(1) Eu me sinto triste

(2) Estou triste o tempo todo e não consigo sair disto.

(3) Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

02.

(0) Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.

(1) Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.

(2) Acho que nada tenho a esperar.

(3) Acho o futuro sem esperança e tenho impressão de que as coisas não podem melhorar.

03.

(0) Não me sinto um fracasso.

(1) Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.

(2) Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.

(3) Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

04.

(0) Tenho tanto prazer em tudo como antes.

(1) Não sinto mais prazer nas coisas como antes.

(2) Não encontro um prazer real em mais nada.

(3) Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

05.

- (0) Não me sinto especialmente culpado.
- (1) Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
- (2) Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
- (3) Eu me sinto sempre culpado.

06.

- (0) Não acho que esteja sendo punido.
- (1) Acho que posso ser punido.
- (2) Creio que vou ser punido.
- (3) Acho que estou sendo punido.

07.

- (0) Não me sinto decepcionado comigo.
- (1) Estou decepcionado comigo mesmo.
- (2) Estou enojado de mim.
- (3) Eu me odeio.

08.

- (0) Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
- (1) Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
- (2) Eu me culpo sempre por minhas falhas.
- (3) Eu me culpo por tudo de mal que acontece.

09.

- (0) Não tenho quaisquer ideias de me matar.
- (1) Tenho ideias de me matar, mas não as executaria.
- (2) Gostaria de me matar.
- (3) Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10.

- (0) Não choro mais que o habitual.

(1) Choro mais agora do que costumava.

(2) Agora, choro o tempo todo.

(3) Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que queira.

11.

(0) Não sou mais irritado agora do que já fui.

(1) Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.

(2) Agora, me sinto irritado o tempo todo.

(3) Não me irrita mais por coisas que costumavam me irritar.

12.

(0) Não perdi o interesse pelas outras pessoas.

(1) Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.

(2) Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.

(3) Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.

13.

(0) Tomo decisões tão bem quanto antes.

(1) Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.

(2) Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes.

(3) Absolutamente não consigo mais tomar decisões.

14.

(0) Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes.

(1) Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo.

(2) Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo.

(3) Acredito que pareço feio.

15.

(0) Posso trabalhar tão bem quanto antes.

(1) É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa.

(2) Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.

(3) Não consigo mais fazer qualquer trabalho.

16.

(0) Consigo dormir tão bem quanto antes.

(1) Não durmo tão bem como costumava.

(2) Acordo 1 a 2 horas mais cedo que o habitualmente e acho difícil voltar a dormir.

(3) Acordo várias horas mais cedo que costumava e não consigo voltar a dormir.

17.

(0) Não fico mais cansado que o habitual.

(1) Fico cansado mais facilmente do que costumava.

(2) Fico cansado ao fazer qualquer coisa.

(3) Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

18.

(0) O meu apetite não está pior do que o habitual.

(1) Meu apetite não é tão bom como costumava ser.

(2) Meu apetite é muito pior agora.

(3) Absolutamente não tenho mais apetite.

19.

(0) Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente.

(1) Perdi mais do que 2 quilos e meio.

(2) Perdi mais do que 5 quilos.

(3) Perdi mais do que 7 quilos.

Eu estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: ( ) Sim ( ) Não

20.

(0) Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual.

(1) Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação.

(2) Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.

(3) Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

21.

(0) Não notei nenhuma mudança no meu interesse por sexo.

(1) Estou menos interessado por sexo do que costumava.

(2) Estou muito menos interessado por sexo agora.

(3) Perdi completamente o interesse por sexo

#### ANEXO 8 – Inventário de Ansiedade Traço- Estado

##### **IDATE - Inventário de Ansiedade Traço- Estado**

1ª Parte – Questionário de autoavaliação para traço de ansiedade. Por favor, leia cada um dos itens abaixo e assinale o número que melhor indica como você geralmente se sente. Não gaste muito tempo em um único item.

	<b>Quase nunca – 1</b>	<b>Às vezes – 2</b>	<b>Frequentemente – 3</b>	<b>Quase sempre – 4</b>
1. Sinto-me bem				1 2 3 4
2. Canso-me com facilidade				1 2 3 4
3. Tenho vontade de chorar				1 2 3 4
4. Gostaria de ser tão feliz como os outros parecem ser				1 2 3 4
5. Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente				1 2 3 4
6. Sinto-me descansado(a)				1 2 3 4
7. Sou calmo(a), ponderado(a) e senhor(a) de mim mesmo(a)				1 2 3 4
8. Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não consigo resolvê-las				1 2 3 4
9. Preocupo-me demais com coisas sem importância				1 2 3 4
10. Sou feliz				1 2 3 4
11. Deixo-me afetar muito pelas coisas				1 2 3 4
12. Não tenho confiança em mim mesmo(a)				1 2 3 4
13. Sinto-me seguro(a)				1 2 3 4

14. Evito ter que enfrentar crises ou problemas.....	1 2 3 4
15. Sinto-me deprimido(a) .....	1 2 3 4
16. Estou satisfeito(a) .....	1 2 3 4
17. Ideias sem importância me entram na cabeça e ficam me pressionando. .....	1 2 3 4
18. Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça .....	1 2 3 4
19. Sou uma pessoa estável .....	1 2 3 4
20. Fico tenso(a) e perturbado(a) quando penso em meus problemas do momento .....	1 2 3 4

2ª Parte – Questionário de autoavaliação para estado de ansiedade. Por favor, leia cada um dos itens abaixo e assinale o número que melhor indica como você se sente.

Não gaste muito tempo em um único item.

**Absolutamente não – 1      Um pouco – 2      Bastante – 3      Muitíssimo - 4**

1. Sinto-me calmo(a) .....	1 2 3 4
2. Sinto-me seguro(a) .....	1 2 3 4
3. Estou tenso(a) .....	1 2 3 4
4. Estou arrependido(a) .....	1 2 3 4
5. Sinto-me à vontade .....	1 2 3 4
6. Sinto-me perturbado(a) .....	1 2 3 4
7. Estou preocupada com possíveis infortúnios .....	1 2 3 4
8. Sinto-me descansado(a) .....	1 2 3 4
9. Sinto-me ansioso(a) .....	1 2 3 4
10. Sinto-me “em casa” .....	1 2 3 4
11. Sinto-me confiante .....	1 2 3 4
12. Sinto-me nervoso(a) .....	1 2 3 4
13. Estou agitado(a) .....	1 2 3 4
14. Sinto-me “uma pilha de nervos” .....	1 2 3 4
15. Estou descontraído(a) .....	1 2 3 4
16. Sinto-me satisfeito(a) .....	1 2 3 4

17. Estou preocupado(a)	..... 1 2 3 4
18. Sinto-me superexcitado(a) e confuso(a)	..... 1 2 3 4
19. Sinto-me alegre	..... 1 2 3 4
20. Sinto-me bem	..... 1 2 3 4
3ª Parte Descreva como você se sente neste exato momento	
.....	
.....	

## APÊNDICES

APÊNDICE 1- Material com Orientações Nutricionais dado aos participantes no final do estudo



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

# DIABETES DO TIPO 2



A DIABETES É UMA DOENÇA MULTIFATORIAL, NO ENTANTO, ESTÁ INTIMAMENTE ASSOCIADA A MÁ ALIMENTAÇÃO E SEDENTARISMO

SE NÃO TRATADA, A PROGRESSÃO DA DOENÇA PODE GERAR COMPLICAÇÕES A CURTO E LONGO PRAZO. DENTRE ELAS:



Doenças Cardiovasculares



Pé diabético



Alteração renal

ALÉM DISSO, EXISTE ASSOCIAÇÕES DA DIABETES COM DEPRESSÃO, ANSIEDADE, DECLÍNIO COGNITIVO LEVE E DEMÊNCIA





 Florianópolis é a capital com maior taxa de suicídios. Caso sinta necessidade, procure ajuda. Ligue 188 ou vá ao Centro de saúde mais próximo. A UFSC conta com Serviço gratuito de Atenção Psicológica(SAPSI)

## DIABETES DO TIPO 2



A ALIMENTAÇÃO É PRIMORDIAL PARA O CONTROLE DA DIABETES.



**DELIMITE HORÁRIOS ESPECÍFICOS PARA AS REFEIÇÕES E DISTRIBUA OS ALIMENTOS ENTRE 5 A 6 REFEIÇÕES**

Evite fazer jejum prolongado. Não deixe de comer. Muitas horas sem se alimentar pode levar a episódios de hipoglicemia



**EVITE O CONSUMO DE AÇÚCARES. A SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES PREVÊ O CONSUMO DE MENOS DE 5% DO CONSUMO DIÁRIO.**

Em uma dieta de 2000 calorias, isso seria no máximo 25g de açúcar ao longo do dia



**AUMENTE O SEU CONSUMO DE FIBRAS. ADICIONE A SUA ROTINA ALIMENTOS INTEGRAIS, GRÃOS, VEGETAIS E FRUTAS**

A Organização Mundial da Saúde preconiza 5 porções de vegetais e frutas diariamente para uma vida saudável

**ASSOCIE FIBRAS, PROTEÍNAS E GORDURAS NAS REFEIÇÕES**

Pão Integral + Ovo  
Ovo + Avela + banana  
Tapioca + Chia + Queijo + Frango

### FIBRAS, GRÃOS E LEGUMINOSAS

Avela:	Arroz:	Felção:
Psyllium:	Milho:	Lentilha:
	Trigo:	Grão de bico:
	Quinoa:	Ervilha:

## DIABETES DO TIPO 2



### EVITE O CONSUMO DE GORDURAS SATURADAS

As gorduras saturadas e trans são inflamatórias e o seu consumo está associado com um maior risco cardiovascular

### EMBUTIDOS

Salsicha: Peito de peru;  
Mortadela: Nuggets;  
Presunto: Salame..



### FAÇA EXERCÍCIOS FÍSICOS REGULARMENTE.

Exercícios físicos aeróbicos auxiliam na diminuição da glicemia, por isso, tente incluí-los na sua rotina



### BEBA EM MÉDIA 2 LITROS DE ÁGUA POR DIA

Para melhorar o funcionamento do corpo e auxiliar na absorção das fibras, não deixe de tomar água!



### BEBA COM MODERAÇÃO

Bebidas alcoólicas em excesso podem gerar quadros de hipoglicemia prolongada. Caso for beber, não deixe de fazer uma boa refeição antes da ingestão



### LEIA OS RÓTULOS DOS ALIMENTOS

Se atente a lista de ingredientes dos alimentos. Caso seja adicionado de sal, açúcar e gordura é um alimento ultra processado

### OUTROS NOMES PARA AÇÚCAR

Polidextrose: Maltodextrina;  
Açúcar Invertido: Glicose;  
Dextrose: Xarope de Milho.

Material elaborado pela mestranda Luísa Bitencourt para o projeto "Relação entre estado nutricional e função cognitiva em portadoras de Diabetes Mellitus do Tipo 2"

## APÊNDICE 2 – Parecer Consubstanciado enviado pelo Comitê de ética

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Associação entre estado nutricional e função cognitiva em portadores de Diabetes Mellitus do Tipo 2

**Pesquisador:** DEBORA KURRE RIEGER VENSKE

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 57550822.2.0000.0121

**Instituição Proponente:** Programa de Pós-Graduação em Nutrição

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 5.433.301

**Apresentação do Projeto:**

As informações que seguem e as elencadas nos campos "Objetivo da pesquisa" e "Avaliação dos riscos e benefícios" foram retiradas do arquivo

PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_...pdf, de 29/04/2022, preenchido pelos pesquisadores.

Segundo os pesquisadores:

Resumo:

O Diabetes Mellitus do Tipo 2 é uma doença metabólica crônica caracterizada por alterações no padrão glicêmico no plasma. A doença pode levar a distintas complicações periféricas como nos rins, olhos, coração e cérebro. Como a doença afeta o sistema nervoso, existem evidências de que ela pode acarretar um declínio cognitivo, assim como maior propensão ao desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas como demência e Alzheimer. A Função Cognitiva é descrita como um conjunto de funções cerebrais que incluem memória, linguagem, função executiva, atenção, percepção e comportamento social, que pode estar relacionado com o descontrole e progressão do diabetes. Para tanto, será conduzido um estudo transversal, do tipo exploratório, onde os participantes serão submetidos a diferentes coletas de dados referentes à temática da função cognitiva e estado nutricional e aos mais diversos fatores que podem desempenhar esta associação. Durante esse período serão utilizados instrumentos validados para investigar declínio cognitivo, estado nutricional, consumo alimentar e dados sociodemográficos a fim de investigar esta relação .

Hipótese:

H0 – Estado nutricional está relacionado ao déficit cognitivo em pacientes portadores de diabetes mellitus do tipo 2;

H1 – Estado nutricional não está relacionado ao déficit cognitivo em pacientes portadores de diabetes mellitus do tipo 2.

#### Metodologia Proposta:

O projeto visa associar o estado nutricional e a função cognitiva de indivíduos com Diabetes Mellitus do tipo 2. Já se sabe que o diabetes mellitus está associada ao estado nutricional, assim como ao declínio cognitivo. Por isso, a pesquisa será um estudo piloto realizado pela área da nutrição a fim de verificar se o estado nutricional e consumo alimentar desses participantes, podem desempenhar a melhora ou piora da função cognitiva.

#### Métodos

A presente pesquisa trata-se de um estudo transversal, de caráter exploratório, onde serão coletadas variáveis dos participantes que preencherem os critérios de inclusão e exclusão, a fim de estabelecer relação entre o estado nutricional e função cognitiva de indivíduos com Diabetes Mellitus do Tipo 2. O projeto será submetido pela Plataforma Brasil para a avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH-UFSC). Para participar da pesquisa todos os participantes deverão assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), disponível no Apêndice 1. Ter idade superior a 18 anos é um dos fatores de inclusão do estudo, portanto, não será necessário o preenchimento do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) pelos responsáveis para este estudo. Os dados coletados serão armazenados no Programa Google Drive Institucional e tratados de forma anônima. Os pesquisadores do projeto se comprometem a zelar pela confidencialidade dos dados coletados pelos participantes, atentando-se a liberdade e privacidade dos participantes, respeitando as resoluções vigentes, assim como a Lei Geral de Proteção de dados (Lei Nº 12,709, de 14 de Agosto de 2018). Os participantes serão recrutados para o estudo transversal por meio de divulgação na Universidade, Hospital Universitário Ernani de São Thiago, associações de diabéticos e redes sociais. A seleção dos participantes ocorrerá no Primeiro Semestre de 2022. O estudo foi formulado para examinar o efeito do Diabetes Mellitus do Tipo 2 na cognição e sua associação com o marcador sérico BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), estado nutricional, consumo alimentar e outros aspectos relevantes para a doença. Como critério de inclusão, os participantes devem ter diagnóstico prévio de DM2 e ter idade maior ou igual a 18 anos. Os critérios de exclusão incluem ter outros tipos da doença como Diabetes Mellitus do Tipo 1, Diabetes gestacional e Diabetes do tipo MODY, doenças neurológicas pré-existentes como Alzheimer, doença de Huntington, Parkinson e Demência e não ter tido Acidente Vascular Periférico anteriormente, já que este é relacionado ao déficit cognitivo acentuado. Após o recrutamento, os participantes serão selecionados para participarem voluntariamente do estudo. Após preencherem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os participantes responderão questionários referentes a características sociodemográficas, prática e frequência de atividade física (IPAQ), sintomas de depressão.

**Critério de Inclusão:** Como critério de inclusão, os participantes devem ter diagnóstico prévio de DM2 e ter idade maior ou igual a 18 anos.

**Critério de Exclusão:** Os critérios de exclusão incluem ter outros tipos da doença como Diabetes Mellitus do Tipo 1, Diabetes gestacional e Diabetes do tipo MODY, doenças neurológicas pré-existentes como Alzheimer, doença de Huntington, Parkinson e Demência e não ter tido Acidente Vascular Periférico anteriormente, já que este é relacionado ao déficit cognitivo acentuado.

### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Verificar a relação da função cognitiva com o estado nutricional em pacientes com Diabetes Mellitus do Tipo 2.

Objetivo Secundário:

- Analisar o estado nutricional através de consumo dietético, composição corporal e perfil glicídico e lipídico;
- . Avaliar a função cognitiva através de questionários validados de função executiva e função cognitiva geral;
- . Avaliar o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), marcador bioquímico relacionado a função cognitiva;
- . Avaliar sintomas de depressão por meio de um questionário validado;
- . Avaliar a qualidade do sono e nível de atividade física utilizando questionários validados.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os riscos do presente estudo aos participantes estão listados abaixo:

- Cansaço ao preencher os questionários para determinação de sintomas depressivos, da qualidade do sono, do nível de atividade física, da função cognitiva e os registros alimentares;
- Possível constrangimento ao realizar a avaliação antropométrica e avaliação de composição corporal;
- Possível desconforto ou dor durante a coleta sanguínea.

Benefícios:

Com a realização da pesquisa espera-se a produção de novos conhecimentos científicos, que possibilitem conduzir a implementação de estratégias no tratamento mais efetivo do diabetes mellitus e de possíveis alterações na função cognitiva e estado nutricional.

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Informações retiradas primariamente do formulário com informações básicas sobre a pesquisa gerado pela Plataforma Brasil e/ou do projeto de pesquisa e demais documentos postados, conforme lista de documentos e datas no final deste parecer.

Dissertação de mestrado de Luisa Bittencourt de Aquino Fernandes Dias, orientada pela Profª Drª Débora Kurrle Rieger Venske, no Programa de Pós-Graduação em Nutrição da UFSC.

A presente pesquisa tem como objetivo consolidar evidência e investigar a associação entre o estado nutricional com as alterações da função cognitiva em uma amostra de indivíduos portadores de Diabetes Mellitus do Tipo 2 do Município de Florianópolis, para que posteriormente possa auxiliar essa população com DM2 no controle da doença, a fim de diminuir o impacto cognitivo que a doença pode acarretar. Os participantes serão recrutados para o estudo transversal por meio de divulgação na Universidade, Hospital Universitário Ernani de São Thiago, associações de diabéticos e redes sociais. A seleção dos participantes ocorrerá no Primeiro Semestre de 2022. O estudo foi formulado para examinar o efeito do Diabetes Mellitus do Tipo 2 na cognição e sua associação com o marcador sérico BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), estado nutricional, consumo alimentar e outros aspectos relevantes para a doença. Como critério de inclusão, os participantes devem ter diagnóstico prévio de DM2 e ter idade maior ou igual a 18 anos. O TCLE atende na íntegra a Resolução CNS nº 466/12.

Financiamento: [ próprio ]. País de origem: [ Brasil ].

Número de participantes no Brasil: [ 50 ].

Previsão de início da coleta de dados: [ 30/05/2022 14/11/2022 no

formulário PB ]. Previsão de término do estudo: [ não informado no

formulário PB ]

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações."

**Recomendações:**

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações."

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto sem pendências ou inadequações, pela aprovação.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1907094.pdf	29/04/2022 13:03:21		Aceito
Outros	cartaresposta.pdf	29/04/2022 13:02:51	DEBORA KURRLE RIEGER VENSKE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclemodificado.pdf	14/03/2022 10:43:44	DEBORA KURRLE RIEGER VENSKE	Aceito
Folha de Rosto	folhaassinada1.pdf	14/03/2022 10:42:28	DEBORA KURRLE RIEGER VENSKE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_mestrado.pdf	03/03/2022 14:41:15	DEBORA KURRLE RIEGER VENSKE	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FLORIANOPOLIS, 26 de  
Maio de 2022

**Assinado por: Luciana C Antunes(Coordenador(a))**

## APÊNDICE 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**  
**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, segundo o Conselho Nacional de Saúde

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo título é “**Relação entre estado nutricional e função cognitiva em indivíduos com de *Diabetes Mellitus do Tipo 2***”

Esta pesquisa está associada ao projeto de mestrado da acadêmica Luisa Bittencourt de Aquino Fernandes Dias, do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina e aprovada pelo Comitê de Ética (CEPSH). O CEPSH é um órgão colegiado interdisciplinar, deliberativo, consultivo e educativo, vinculado à UFSC, mas independente na tomada de decisões, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos

Assim, o objetivo deste estudo é avaliar o estado nutricional associado à função cognitiva de indivíduos com Diabetes Mellitus do Tipo 2. O estudo contará apenas com 1 encontro, em que serão realizados questionários validados para avaliação de consumo alimentar, função cognitiva, avaliação antropométrica e coleta de exames bioquímicos.

Os riscos do presente estudo estão listados abaixo:

- Cansaço ao preencher os questionários para determinação de sintomas depressivos, da qualidade do sono, do nível de atividade física, da função cognitiva e os registros alimentares;
- Possível constrangimento ao realizar a avaliação antropométrica e avaliação de composição corporal;

- Possível desconforto ou dor durante a coleta sanguínea.

Os materiais utilizados na coleta sanguínea serão descartados e para amenizar a dor serão usadas agulhas finas e, se possível, escalpes, cadeiras confortáveis próprias para a coleta de sangue. Se houver vermelhidão na pele após a coleta, compressas geladas poderão ser colocadas no local para amenizar a dor. O profissional que realizará a coleta será capacitado para tal procedimento.

Durante esta e todas as etapas do estudo, você estará sempre acompanhado por um dos pesquisadores, recebendo toda a assistência necessária ou estes acionaram pessoal competente para isso, a fim de diminuir quaisquer tipos de desconfortos que venham a ocorrer. Com a realização da pesquisa espera-se a produção de novos conhecimentos científicos, que possibilitem conduzir a implementação de estratégias no tratamento mais efetivo do diabetes mellitus e de possíveis alterações na função cognitiva e estado nutricional.

Como forma de agradecimento por ter participado da pesquisa, você receberá, além de orientações nutricionais individualizadas sobre a doença, os seus dados de todas as coletas e o retorno com todos os resultados da pesquisa.

Garantimos que as informações fornecidas serão utilizadas apenas neste trabalho sem a identificação dos participantes. Os pesquisadores serão os únicos a ter acesso aos dados e tomarão todas as providências necessárias para manter o sigilo, porém, apesar de todos os esforços, o sigilo pode eventualmente ser quebrado de maneira involuntária e não intencional (por exemplo, perda ou roubo de documentos, computadores, pendrive), cujas consequências serão tratadas nos termos da lei. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas, porém mostrarão apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome ou qualquer informação relacionada à sua privacidade.

Sua participação é voluntária, podendo desistir a qualquer momento do estudo, sem qualquer consequência para você. Você não terá nenhuma despesa advinda da sua participação na pesquisa. Caso você tenha algum prejuízo material ou imaterial em decorrência da pesquisa poderá solicitar indenização, de acordo com a legislação vigente e amplamente consubstanciada. Além disso, os participantes têm a garantia

de ressarcimento de eventuais gastos com transporte e alimentação, provenientes da pesquisa.

Caso tenha alguma dúvida em relação ao estudo ou não quiser mais fazer parte do mesmo, favor entrar em contato com a pesquisadora Luisa Bittencourt pelo celular (12)98120-4261 ou pelo email [luisa\\_aquino\\_dias@hotmail.com](mailto:luisa_aquino_dias@hotmail.com). Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC pelo telefone (48) 3721-6094, e-mail [cep.propesc@contato.ufsc.br](mailto:cep.propesc@contato.ufsc.br) ou pessoalmente na rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, 7º andar, sala 701, Trindade, 88050-400, Florianópolis, SC.

O pesquisador responsável, que também assina esse documento, compromete-se a conduzir a pesquisa de acordo com o que preconiza a Resolução 466/12 de 12/06/2012, que trata dos preceitos éticos e da proteção aos participantes da pesquisa. Duas vias deste documento estão sendo rubricadas e assinadas por você e pelo pesquisador responsável. Guarde cuidadosamente a sua via, pois é um documento que traz importantes informações de contato e garante os seus direitos como participante da pesquisa.

Eu, \_\_\_\_\_, fui esclarecido sobre a pesquisa “**Relação entre estado nutricional e função cognitiva em indivíduos com *Diabetes Mellitus do Tipo 2***” e aceito participar livremente da mesma.

Florianópolis, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2022.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador responsável  
Luisa Bittencourt de Aquino Fernandes Dias