

HIPOGLICEMIA INDUZIDA POR INSULINA COMO FATOR DESENCADEADOR DE DÉFICIT COGNITIVO EM CRIANÇAS PORTADORAS DE DIABETES MELLITUS

Alberto Monteschio Mesti Bazotte*

Eduardo Machado Hartmann**

Roberto Barbosa Bazotte***

RESUMO: O artigo apresenta uma revisão dos estudos clínicos que abordam a relação déficit cognitivo e hipoglicemia induzida por insulina em crianças. A base de dados do "PubMed" foi empregada com o objetivo de detectar as publicações mais recentes que abordam o impacto da hipoglicemia no desempenho cognitivo. Conforme indica maioria dos estudos clínicos, o impedimento cognitivo que ocorre em crianças que recebem insunoterapia é causado pela hipoglicemia. A maioria dos estudos também indica que o déficit cognitivo causado pela hipoglicemia envolve múltiplos fatores, incluindo duração, intensidade e frequência de hipoglicemia. Além disso, a idade de início do diabetes *mellitus* tipo 1 também influencia o desempenho cognitivo, tendo-se em vista que a precocidade do início da doença constitui fator predisponente para a hipoglicemia. Os resultados deste artigo oferecem respaldo à hipótese de que existe uma forte correlação entre dano cerebral causado pela hipoglicemia e deterioração cognitiva. Assim, um acompanhamento mais cuidadoso e educação são necessários para impedir e tratar a hipoglicemia em crianças portadoras de diabetes *mellitus*.

PALAVRAS-CHAVE: Hipoglicemia; crianças; déficit cognitivo; diabetes mellitus tipo 1.

INDUCED HYPOGLYCEMIA BY INSULIN AS A TRIGGERING FACTOR OF COGNITIVE DEFICIT IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS

ABSTRACT: This paper presents a review of clinical studies that deal with cognitive deficit and hypoglycemia induced by insulin in children. The "PubMed" database was used with the objective of detecting the most recent publications in the area that deal with the impact of hypoglycemia in the cognitive performance. As indicated in most clinical studies, the cognitive impediment that occurs in children receiving insulin-therapy is caused by hypoglycemia. The majority of studies also indicate that the cognitive deficit caused by hypoglycemia involve multiple factors, including the duration, intensity and frequency of hypoglycemia. Besides that, the age when the diabetes mellitus type 1 starts also influence the cognitive performance, since the early beginning of the disease is a predisposing factor for hypoglycemia. The results of this article offer support to the hypothesis that there is a strong correlation between the cerebral damage caused by hypoglycemia and the cognitive deterioration. Thus, a more careful follow-up and education are needed to prevent and treat hypoglycemia in children with diabetes mellitus.

KEYWORDS: Hypoglycemia; children; cognitive deficit; diabetes mellitus type 1.

* Bolsista de Iniciação Científica (IC/CNPq), Discente do Curso de Psicologia/UEM. E-mail: bloost@hotmail.com

** Bolsista de Iniciação Científica (IC/CNPq), Discente do Curso de Biologia/CESUMAR. E-mail: machadohartmann@yahoo.com.br

*** Doutor, orientador, Docente da UEM, Professor Convidado do Curso de Especialização em Farmacologia do CESUMAR. E-mail: rbbazotte@uem.br

INTRODUÇÃO

1.1 DIABETES MELLITUS (DM): CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO

O DM é uma doença crônica caracterizada pela deficiência do hormônio insulina, a qual acarreta um estado crônico de hiperglicemia.

Pode ser dividido em duas classes.

O DM tipo 1 caracteriza-se pela destruição de natureza auto-imune das células β , geralmente ocasionando deficiência absoluta de insulina. O aparecimento da doença ocorre mais freqüentemente na infância (BAZOTTE, 2001).

O DM tipo 2 caracteriza-se pela deficiência na secreção e/ou ação da insulina. Trata-se do tipo mais comum de DM, representando 90 a 95% dos pacientes diagnosticados e por quase todos os pacientes não diagnosticados. Surge geralmente a partir dos 40 anos e 80% dos pacientes apresentam sobrepeso ou obesidade (BAZOTTE, 2001).

Além do DM tipo 1 e DM tipo 2, existem outros tipos de DM menos freqüentes, que são desencadeados por fatores como gestação (DM gestacional), endocrinopatias, defeitos genéticos funcionais das células β , infecções, pancreatite etc.

A importância do DM deve-se ao fato de que a ausência de um controle rigoroso da glicemia predispõe a complicações crônicas que incluem nefropatia, retinopatia, infarto do miocárdio, acidente vascular, doença vascular periférica etc. Além disso, há uma correlação entre DM e alterações comportamentais (ROUILLON; SORBARA, 2005), entre as quais se destaca o déficit cognitivo (COX et al., 2005).

1.2 DM E DÉFICIT COGNITIVO

O termo cognição refere-se aos processos mentais (pensamento, memória, aprendizagem, inteligência, raciocínio, atenção, tomada de decisões, percepção visual, coordenação motora etc.) de que o indivíduo faz uso para adquirir e administrar informações (MORRIS; MAISTO, 2004). Portanto, entende-se por déficit cognitivo um transtorno que prejudica um ou mais dos processos mentais anteriormente descritos. Por outro lado, tem-se tornado evidente que os freqüentes estados de hipoglicemia induzida por insulina em pacientes diabéticos afetam as funções cognitivas (WARREN; FRIER, 2005).

Assim, partindo do pressuposto de que a hipoglicemia decorrente da insulino terapia gera dano cerebral, torna-se necessário conhecer o papel dos fatores relacionados à hipoglicemia no desencadeamento do déficit cognitivo. Porém, a resposta a esta questão

não é simples, uma vez que a literatura científica relacionada ao tema é heterogênea, particularmente no que se refere aos métodos de mensuração das alterações das funções cognitivas. Assim, é necessário analisar cuidadosamente cada estudo, com vistas a estabelecer a participação dos fatores relacionados à hipoglicemia no desenvolvimento do déficit cognitivo em pacientes diabéticos.

2. OBJETIVO

2.1 GERAL

O trabalho teve como objetivo geral avaliar o papel da hipoglicemia induzida por insulina (HII) no desencadeamento de déficit cognitivo na criança diabética.

2.2 ESPECÍFICO

Constitui-se como objetivo específico caracterizar a participação dos diversos aspectos da HII (freqüência, intensidade e duração dos episódios de hipoglicemia, idade do paciente e duração do DM) como fatores de desencadeamento de déficit cognitivo.

3. MÉTODO

Utilizou-se o PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi), um banco de dados que possui mais de 16 milhões de trabalhos científicos disponíveis "on line". Foram utilizadas as palavras-chave: "hypoglycemia and cognitive function and children", "diabetes and cognitive deficit and children". Selecionaram-se publicações cujas informações foram consideradas relevantes para se alcançarem os objetivos propostos, abrangendo o período de 1989 a 2005.

4. HIPOGLICEMIA E DÉFICIT COGNITIVO

4.1 HIPOGLICEMIA: PRINCIPAL EFEITO ADVERSO DO TRATAMENTO DO PACIENTE DIABÉTICO COM INSULINA

A partir dos anos 90 estabeleceu-se que o controle rigoroso da glicemia através da intensificação da insulino terapia, quantificado através da avaliação da hemoglobina glicada, estava associado a menor incidência de complicações crônicas no DM tipo 1 (DCCT, 1993) e 2 (UKPDS, 1998).

Em relação à mensuração da hemoglobina glicada, verificou-se a necessidade de se alcançarem valores $\geq 7\%$ para se obter maior proteção em relação ao desenvolvimento das complicações crônicas.

O DCCT (1993) também observou que a substituição da insulino-terapia convencional pela insulino-terapia intensiva eleva o percentual anual de episódios de HII de 19% para 62%. Em resumo, verificou-se que o risco de HII e suas conseqüências representam o principal fator limitante da intensificação da insulino-terapia e, conseqüentemente, no alcance de um controle glicêmico ideal (DAVIS *et al.*, 1998).

O risco de hipoglicemia é ainda maior em crianças submetidas a insulino-terapia. Por exemplo, Daneman *et al.* (1989) observaram que 31% das crianças portadoras de DM tipo 1 experimentam um ou mais episódios de hipoglicemia severa.

Mais recentemente, Wagner; Grabert e Holl (2005) verificaram que 31,2% das crianças acompanhadas ao longo de um ano apresentaram hipoglicemia. Como estas crianças possuíam elevadas taxas de hemoglobina glicada (7,6%), pode-se inferir que para se alcançarem valores de 7%, ocorrerão episódios de HII mais freqüentes e intensos.

4.2 HIPOGLICEMIA: PRINCIPAL FATOR DESENCADEADOR DE DANOS CEREBRAIS NO PACIENTE DIABÉTICO TRATADO COM INSULINA

A hipoglicemia pode gerar danos estruturais e funcionais no córtex motor primário, nas áreas motoras suplementares, nas áreas pré-motoras, no tálamo, no cerebelo (comprometendo a função motora), nos lobos parietais (implicando em déficit visual-espacial), no lobo frontal (gerando déficit de atenção e problemas na execução de tarefas) e na região temporal (afetando a memória) (RYAN, 2004). Além disso, a hipoglicemia afeta o processo de mielinização no lobo frontal e formação reticular (VLASSARA; BROWNLEE; CERAMI, 1983).

Estudos de neuroimagem e neuropatológicos mostraram uma extensiva perda neuronal na região bilateral do córtex cerebral, particularmente nas regiões mesiais temporais, assim como no hipocampo e gânglio basal. Com isso, a compreensão e a memória ficam prejudicadas (RYAN, 2004).

Também se verificaram atrofia neuronais no córtex caudal e hipocampo e alterações no processo de transporte nos neurônios (MCCALL, 1992).

4.3. DANOS CEREBRAIS: PRINCIPAL FATOR DESENCADEADOR DE DÉFICIT COGNITIVO NA CRIANÇA DIABÉTICA TRATADA COM INSULINA

Os danos cerebrais e, conseqüentemente, o déficit cognitivo são mais freqüentes em pacientes que passaram por episódios de hipoglicemia severa (WARREN; FRIER, 2005).

Tem-se sugerido que os efeitos da hipoglicemia tendem a ser transitórios e que apenas episódios recorrentes de HII acarretam déficit cognitivo (HOLMES, 1990). Este aspecto explica o fato de crianças que passaram por freqüentes episódios de hipoglicemia apresentarem maior grau de déficit cognitivo do que as que passaram por episódios esporádicos de hipoglicemia (DESROCHER; ROVET, 2004).

Em algumas situações, repetidos episódios de hipoglicemia severa podem gerar danos permanentes nas funções cognitivas (FRIER, 2004).

Em pacientes diabéticos tipo 1 a disfunção cognitiva é caracterizada por um lento funcionamento mental, que prejudica a compreensão e a memória. A magnitude desse déficit cognitivo é moderada, mas interfere na realização de tarefas diárias (BRANDS *et al.*, 2005). Além disso, de acordo com Ryan (1990), crianças diabéticas tipo 1 estão mais sujeitas a acidentes e apresentam resposta mais lenta em decorrência da atenção deficitária para detalhes.

Episódios de hipoglicemia estão associados a déficit em vários domínios cognitivos, incluindo o motor (GSCHWEND *et al.*, 1995), o visoespacial (ROVET *et al.*, 1987), a atenção e realização de tarefas (DESROCHER; ROVET 2004), o de tomadas de decisão (RYAN, 1990), o de memória (DESROCHER; ROVET 2004) e de memória espacial (HERSHEY *et al.*, 2005). Além disso, os movimentos finos ficam prejudicados, o que pode ser constatado em testes (ditados) feitos em pré-escolas (DESROCHER; ROVET, 2004).

A atenção visual também fica prejudicada devido à dificuldade na seletividade perceptiva (ROVET; ALVAREZ, 1997).

Déficits de atenção também foram observados em crianças diabéticas tipo 1 e episódios recorrentes de hipoglicemia severa, principalmente em testes que exigiram atenção para detalhes (DESROCHER; ROVET 2004).

Além disso, verificou-se que pacientes que passaram por um coma decorrente de hipoglicemia apresentaram severa amnésia (CHALMERS *et al.*, 1991).

4.4 PRECOCIDADE NO SURGIMENTO DO DM E TEMPO DE DOENÇA COMO FATORES PREDISPOSTOS AO DÉFICIT COGNITIVO E SUA RELAÇÃO COM A HIPOGLICEMIA

Estudos realizados nos últimos 20 anos sugerem que os pacientes mais propensos ao déficit cognitivo associado a HII são aqueles nos quais o DM surgiu mais precocemente.

Crianças que desenvolveram DM antes dos sete anos possuem desempenho cognitivo inferior em relação às que desenvolvam

DM mais tardiamente, porque provavelmente sofreram maior número de episódios de HII (FERGUSON *et al.*, 2005). Além disso, pessoas que adquirem o DM mais tardiamente possuem menor possibilidade de apresentar seqüelas neurocognitivas permanentes. Outro fator que predispõe a injúria cerebral (nível estrutural e funcional) em crianças que adquiriram DM muito cedo é que os episódios de HII ocorrem em um momento crucial do desenvolvimento cerebral (RYAN, 2004).

Além disso, quanto menos idade tem a criança, maior a dificuldade de expressar verbalmente sintomas de HII, o que as torna mais vulneráveis às conseqüências da hipoglicemia (DESROCHER; ROVET, 2004).

Pacientes que desenvolveram DM nos primeiros anos de vida apresentaram habilidades intelectuais e de processamento de informações inferiores às de pacientes que desenvolveram DM mais tardiamente. Além disso, há maior incidência de atrofia ventricular em pacientes que desenvolveram o DM nos primeiros anos de vida. Assim, quando adultos, estes indivíduos apresentam maior possibilidade de atrofia cerebral e de desempenho intelectual deficitário em relação aos que desenvolveram DM mais tardiamente (DESROCHER; ROVET, 2004).

Crianças diagnosticadas com DM aos quatro anos apresentam maior déficit visual em relação às diagnosticadas aos oito anos (RYAN, 2004).

Dificuldades em executar tarefas estão também associadas com a precocidade no surgimento do DM, principalmente em crianças que são diagnosticadas antes dos cinco anos. O mesmo ocorre com as funções verbais (RYAN, 2004). Déficits de memória também foram associados com o DM em tenra idade (ROVET *et al.*, 1987).

Ack, Miller e Weil (1961) verificaram que crianças que desenvolveram DM antes dos 5 anos possuem QI inferior ao de crianças que desenvolveram o DM mais tardiamente ou de crianças não diabéticas. De acordo com esses estudos, Ryan (2004) observou que crianças que já possuem o DM tipo 1 há mais tempo apresentam pouca precisão, lentidão e pouco controle fino da motricidade. Um mais longo período de DM tipo 1 também está associado a um maior déficit motor, visoespacial, de memória, verbal e na execução de tarefas; sugerindo que os lobos frontal, parietais e temporais são afetados (RYAN, 2004).

O déficit visual espacial tende a ser mais pronunciado em pacientes com um maior tempo de DM. Esses déficits não estão presentes em pacientes de 1 a 3 anos de DM, mostrando que o fator tempo de doença é relevante ante no aparecimento deste déficit.

Déficits na memória verbal e visual tendem a ser mais acentuados quando o paciente já possui a doença há algum tempo. Por exemplo, constatou-se que pessoas com DM há mais de 6 anos

apresentam desempenho inferior em testes de memória em relação àqueles com menor tempo de DM. Isso mostra que o tempo de DM é uma importante variável no aparecimento deste tipo de déficit (ROVET *et al.*, 1993; NORTHAM *et al.*, 2001).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Procurou-se caracterizar o papel da hipoglicemia no desencadeamento do déficit cognitivo em crianças diabéticas tipo 1 submetidas à insulino terapia.

Tendo-se como base o fato de que a intensificação da insulino terapia, necessária para se alcançar um bom controle glicêmico aumenta os riscos de hipoglicemia, realizou-se levantamento dos principais artigos publicados nos últimos anos abordando o tema.

A análise dos resultados e conclusões dos estudos selecionados permitiu verificar que o déficit cognitivo causado por hipoglicemia envolve múltiplos fatores, dos quais se destacam a intensidade, freqüência e duração da hipoglicemia. Além disso, verificou-se que quanto mais precoce é o surgimento do DM, ou seja, quanto menor a idade da criança, maior é a propensão aos episódios de hipoglicemia e, conseqüentemente, maior é o risco de deterioração das funções cognitivas. Além disso, observou-se que os danos cerebrais causados pelos episódios de hipoglicemia constituem os fatores de natureza estrutural e funcional desencadeadores do déficit cognitivo. Destarte, pode-se concluir que se faz necessário intensificar a vigilância e educação da criança portadora de DM tipo 1 submetida à insulino terapia, com vistas a reduzir a possibilidade de ocorrer déficit cognitivo.

6. BIBLIOGRAFIA

- ACK, M.; MILLER, I.; WEIL, W. Intelligence of children with diabetes mellitus. **Pediatrics**, v. 28, p. 764-770, 1961.
- BAZOTTE, R. B. O Diabetes Mellitus (DM) na Farmácia Comunitária. In: ZUBIOLI, A. (Org.). **A Farmácia Clínica na Farmácia Comunitária**. Salvador: Editora Cidade Gráfica, 2001. v. 1, p. 149-154.
- BRANDS, A. M. *et al.* The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 28, p. 726-735, 2005.
- CHALMERS, J. *et al.* Severe amnesia after hypoglycemia. **Diabetes Care**, v. 14, p. 922-925, 1991.
- COX, D. J. *et al.* Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 28, p. 71-77, 2005.

- DANEMAN, D. et al. Severe hypoglycemia in children with insulin-dependent diabetes mellitus. Frequency and predisposing factors. **J. Pediatr.**, v. 115, p. 681-685, 1989.
- DAVIS, E. A. et al. Impact of improved glycaemic control on rates of hypoglycemia in insulin dependent diabetes mellitus. **Arch. Dis. Child.**, v. 78, p. 111-115, 1998.
- DESROCHER, M.; ROVET, J. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. **Child Neuropsychol.**, v. 10, p. 36-52, 2004.
- DCCT - The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **The New England Journal of Medicine**, v. 329, p. 977-986, 1993.
- FERGUSON S. C. et al. Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. **Diabetes Care**, v. 28, p. 1431-7, 2005.
- FRIER, B. M. Morbidity of hypoglycemia in type 1 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract.**, v. 65, p. 47-52, 2004.
- GSCHWEND, S. et al. Effects of acute hyperglycemia on mental efficiency and counterregulatory hormones in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. **J. Pediatr.**, v. 126, p. 178-184, 1995.
- HERSHEY, T. et al. Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 28, p. 2372-2377, 2005.
- HOLMES, C. S. Neuropsychological sequel of acute and chronic blood glucose disruption in adults with insulin-dependent diabetes mellitus. In: HOLMES, C. (Ed.), **Neuropsychological and Behavioral Aspects of Diabetes**. New York: Springer-Verlag, 1990. p. 122-154.
- MACCALL, A. L. The impact of diabetes in CNS. **Diabetes**, v. 41, p. 557-570, 1992.
- MORRIS, C. G; MAISTO, A. A. **Introdução a Psicologia**. 6. ed. São Paulo: Prentice Hall, 2004. p. 218-260. cap. 7.
- NORTHAM, E. A. et al. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. **Diabetes Care**, v. 24, p. 1541-1546, 2001.
- ROUILLON, F; SORBARA, F. Schizophrenia and diabetes: epidemiological data. **Eur Psychiatry**. v. 20, p. 345-348, 2005.
- ROVET, J. F.; ALVAREZ, M. Attentional functioning in children and adolescents with IDDM. **Diabetes Care**, v. 20, p. 803-810, 1997.
- ROVET, J. F., EHRLICH, R. M., HOPPE, M. Intellectual deficits associated with early onset of insulin-dependent diabetes mellitus in children. **Diabetes Care**, v. 10, p. 510-515, 1987.
- ROVET, J. F. et al. Psychoeducational characteristics with children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. **J. Learn. Disabil.**, v. 27, p. 7-22, 1993.
- RYAN, C. M. Does moderately severe hypoglycemia cause cognitive dysfunction in children?. **Pediatr. Diabetes.**, v. 5, p. 59-62, 2004.
- RYAN, C.M. Neuropsychological consequences and correlates of diabetes in childhood. In: HOLMES, C. S. (Ed.). **Neuropsychological and Behavioral Aspects of Diabetes**. New York: Springer-Verlag, 1990. p. 58-84.
- UKPDS - U K Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). **Lancet**, v. 352, p. 837-853, 1998.
- VLISSARA, H., BROWNLEE, M., CERAMI, A. Excessive non-enzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats. **Diabetes**, v. 32, p. 670-674, 1983.
- WAGNER, V. M., GRABERT, M., HOLL, R. W. Severe hypoglycaemia, metabolic and diabetes management in children with type 1 diabetes in the decade after the Diabetes Control and Complications Trial – a large-scale multicentre study. **Eur. J. Pediatr.**, v. 164, p. 73-79, 2005.
- WARREN, R. E.; FRIER, B. M. Hypoglycaemia and cognitive function. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 7, n. 5, p. 493-503, September 2005.