

HIPOGLICEMIA INDUZIDA POR INSULINA COMO FATOR DESENCADEADOR DE DÉFICIT COGNITIVO EM CRIANÇAS PORTADORAS DE *DIABETES MELLITUS* TIPO 1

Aline Vida¹

Roberto Barbosa Bazotte²

VIDA, A.; BAZOTTE, R. B. Hipoglicemia induzida por insulina como fator desencadeador de déficit cognitivo em crianças portadoras de *Diabetes Mellitus* tipo 1. *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 14, n. 2, p. 153-156, maio/ago. 2010.

RESUMO: O *Diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) surge mais frequentemente em crianças e caracteriza-se pela deficiência total de insulina, o que torna a insulino terapia necessária. Durante a insulino terapia a hipoglicemia é uma reação adversa comum e poderia acarretar dano cerebral associado ao déficit cognitivo (DC). Porém, o assunto é controverso, já que existem estudos nos quais a associação DC e hipoglicemia induzida por insulina (HII) não foi comprovada. Desse modo, com o objetivo de esclarecer esta questão utilizou-se o PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), um banco de dados que possui mais de 20 milhões de trabalhos científicos disponíveis *on line*. Utilizou-se as palavras-chave: “hypoglycemia and cognitive function and children” ou “diabetes and cognitive deficit and children”. Selecionou-se publicações do período entre 1960 e 2010. Excluiu-se estudos em animais experimentais, investigações restrita a adultos e estudos nos quais a avaliação do DC ocorreu durante o episódio de HII. Assim, investigações que associaram DC com HII e dano cerebral (estrutural e funcional) foram analisados. Desta maneira, após uma cuidadosa avaliação dos estudos selecionados concluiu-se que existe uma forte correlação entre dano cerebral causado pela hipoglicemia e DC envolvendo múltiplos fatores: duração, intensidade e frequência dos episódios de HII, precocidade no surgimento do DM e duração da doença. Conclui-se que é relevante o contínuo e intensivo cuidado e educação da criança portadora de DM1 submetida à insulino terapia, com vistas a reduzir a possibilidade do dano cerebral e DC.

PALAVRAS-CHAVE: Hipoglicemia; Dano cerebral; Déficit cognitivo; Crianças; *Diabetes mellitus* tipo 1.

INSULIN-INDUCED HYPOGLYCEMIA AS A TRIGGERING FACTOR OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN CHILDREN WITH TYPE 1 *DIABETES Mellitus*

ABSTRACT: Type 1 diabetes (T1D) starts frequently in children and it is characterized by total insulin deficiency and for this reason insulin therapy is necessary. During insulin therapy, hypoglycemia is a very common side effect and could bring brain damage associated with cognitive deficit (CD). However, there are controversies considering that there are studies in which the association of insulin induced hypoglycemia (IIH) and CD were not comproved. Therefore, to clarify this question it was used PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), with more than 20 millions of on line available publications. The key words “hypoglycemia and cognitive function and children” or “diabetes and cognitive deficit and children” were employed. The publications between 1960 and 2010 were selected. Studies from experimental animals, investigations restrict to adult people and studies in which the evaluation of CD occurred during the episode of IIH were excluded. Therefore, investigations that associated CD with IIH and brain damage (structural and functional) were analyzed. Consequently, after a care full evaluation from selected studies it was concluded that there is a strong relationship between brain damage caused by hypoglycemia and CD involving several factors: duration, intensity and frequency of IIH episodes, precocity of T1D and duration of the disease. It was concluded that the intensive care and education of children with T1D submitted to insulino therapy is very important to reduce the possibility of brain damage and CD.

KEYWORDS: Hipoglycemia; Brain damage; Cognitive deficit; Children; Type 1 diabetes.

Introdução

O diabetes mellitus (DM) é uma doença caracterizada pela deficiência na secreção e/ou ação da insulina, que acarreta um estado de hiperglicemia crônica. Pode ser classificada em DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), DM gestacional e DM secundário (BAZOTTE, 2010). Muitas são as implicações da doença ao longo da vida do diabético, uma vez que se não houver um controle rigoroso da glicemia haverá maior risco de complicações crônicas como nefropatia, retinopatia, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, etc. (BAZOTTE; OBICI, 2010).

O tratamento do DM1 consiste na administração de insulina. Porém, durante a insulino terapia, uma das reações adversas mais comuns é a hipoglicemia,

ou seja, uma redução drástica da glicemia. Como o cérebro utiliza a glicose como fonte de energia, a redução da glicemia poderia prejudicar a atividade cerebral e em casos mais graves poderia acarretar morte neuronal. Diante deste fato, pode-se sugerir a existência de uma correlação entre hipoglicemia induzida por insulina (HII) e o comprometimento estrutural e funcional do sistema nervoso central (SNC) que poderia favorecer o déficit cognitivo (DC). Porém, esta é uma questão controversa considerando que existem estudos que sugerem não existir correlação entre HII e DC (JACOBSON et al., 2007).

Com o objetivo de esclarecer esta questão realizou-se revisão da literatura científica em relação ao tema. Utilizou-se o PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi), um banco de dados que possui mais de 20 milhões de trabalhos científicos

¹Bolsista de iniciação científica/CNPq - Acadêmica de Psicologia. Av. Colombo, 5790, Bloco K-68, Sala 101, Zona 07, CEP 87020-900 – Maringá/PR

²Docente do Departamento de Farmacologia e Terapêutica da Universidade Estadual de Maringá. Av. Colombo, 5790, Bloco K-68, Sala 101, Zona 07, CEP 87020-900 – Maringá/PR. Telefone: (44)3011-5161 / 3011-4842. E-mail: rbbazotte@uem.br

disponíveis “on line”. Utilizou-se as palavras-chave: “hypoglycemia and cognitive function and children” ou “diabetes and cognitive deficit and children”. Selecionou-se o período entre 1960 e 2010. Excluiu-se estudos empregando animais experimentais, investigações restritas a adultos e estudos nos quais a avaliação do DC ocorreu durante o episódio de HII.

Desenvolvimento

O termo cognição refere-se aos processos mentais (pensamento, memória, aprendizagem, inteligência, raciocínio, atenção, tomada de decisões, percepção visual, coordenação motora, etc.) que o indivíduo faz uso, visando adquirir e administrar informações (MORRIS; MAISTO, 2004). O DC ocorre quando o indivíduo é acometido por um transtorno que prejudica um ou mais dos processos mentais anteriormente descritos.

Os estudos em crianças portadoras de DM1 que associam HII a dano cerebral salientam que comprometimento severo de algum domínio cognitivo decorre do fato que as mesmas estão em momento crucial do desenvolvimento cerebral, e, que essas alterações podem refletir posteriormente na vida adulta (ASVOLD et al., 2010). É válido acrescentar também que os trabalhos envolvendo crianças com DM têm alguns impasses, como o fato da precocidade da doença. Algumas vezes a criança não sabe relatar com detalhes seus sintomas pela falta de entendimento (MORRIS; MAISTO, 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 DC mesmo moderada, 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.

Em estudos mais recentes Ryan (2004) verificou a existência de algumas estruturas cerebrais prejudicadas devido a HII, como danos (estruturais e funcionais) no córtex motor primário, nas áreas motoras suplementares, nas áreas pré-motoras, no tálamo, cerebelo (comprometendo a função motora), lobos parietais (implicando em déficit visual-espacial), lobo frontal (gerando déficit de atenção e problemas na execução de tarefas) e região temporal (afetando a memória). Além disso, a hipoglicemia afeta o processo de mielinização no lobo frontal e formação reticular (VLASSARA et al., 1983).

Hershey et al (2003) associam a hipoglicemia

ao comprometimento da função temporal medial em crianças com DM1 enquanto Northam et al (2001) verificaram alterações nas regiões temporal anterior e medial do cérebro de crianças diabéticas com seis anos de diagnóstico. Ho et al (2008) constataram em crianças com início precoce do DM1 (antes dos 6 anos), certas mudanças estruturais no SNC, sugerindo uma lesão hipocampal. Os mesmos autores observaram que o início precoce de DM1 e a ocorrência da hipoglicemia severa podem ter um efeito sobre o volume de substância cinzenta.

Para Ferguson et al (2005) existe uma associação entre DM1 na infância e uma leve atrofia cerebral central. Ryan (2004) relaciona o tempo maior de DM tipo 1 a um maior déficit motor, viso espacial, de memória, verbal e na execução de tarefas, sugerindo que os lobos frontal, parietais e temporais são afetados.

Estudos neuropatológicos empregando neuroimagem mostraram extensiva perda neuronal na região bilateral do córtex cerebral, particularmente nas regiões mesiais temporais, assim como no hipocampo e gânglio basal com prejuízo na compreensão e memória (RYAN, 2004). Além disso, McCall (1992) observou atrofia neuronal no córtex caudal e hipocampo e alterações no processo de transporte nos neurônios

Existem outros estudos que se apoiam nos aspectos frequência, duração e intensidade da hipoglicemia para justificar o desencadeamento do DC. Holmes (1990) considera que os efeitos da hipoglicemia tendem a ser transitórios e que apenas episódios recorrentes de HII acarretam DC. Este aspecto explica o fato de crianças que passaram por frequentes episódios de hipoglicemia apresentarem maior grau de DC em relação às que passaram por episódios esporádicos de hipoglicemia (DESROCHER, 2004).

Episódios frequentes de hipoglicemia estão associados a déficit em vários domínios cognitivos, incluindo o motor (GSCHWEND et al., 1995), viso-espacial (ROVET et al., 1987), atenção e realização de tarefas (DESROCHER, 2004), memória espacial (HERSHEY et al., 2005) e eficiência psicomotora (BJORGAAS et al., 1997). Podem-se incluir também danos nos movimentos finos, o que pode ser constatado em testes (ditados) feitos em pré-escolas (DESROCHER, 2004), além do comprometimento na memória verbal de curto prazo e processamento fonológico (HANNONEN et al., 2003).

Outros fatores predisponentes ao dano cerebral e consequente DC relacionados à hipoglicemia é a precocidade no surgimento do DM e tempo de doença. Estudos nos últimos 20 anos sugerem que os

indivíduos nos quais o DM surgiu mais precocemente são mais propensos ao DC associado à HII (ASVOLD et al., 2010). Pois quanto menos idade tem a criança, maior a dificuldade de expressar verbalmente sintomas de HII, o que as torna mais vulneráveis às consequências da hipoglicemia (DESROCHER, 2004).

Pacientes que desenvolveram DM nos primeiros anos de vida apresentaram habilidades intelectuais e de processamento de informações inferiores, em relação aos pacientes que desenvolveram DM mais tardiamente. Desrocher et al. (2004) observaram que crianças diagnosticadas com DM1 nos primeiros anos de vida possuem uma maior incidência de atrofia ventricular, em relação àqueles que desenvolveram mais tardiamente a doença, o que pode acarretar, quando adultos, numa maior possibilidade de atrofia cerebral, e repercutir num desempenho intelectual deficitário. Segundo Ferguson et al. (2005) as crianças que desenvolveram DM antes dos sete anos possuem desempenho cognitivo inferior em relação às que desenvolveram DM mais tardiamente, porque provavelmente sofreram maior número de episódios de HII.

Em relação à idade da criança em que é possível detectar o DC notou-se diferentes opiniões. Bjorgaas et al. (1997) propõe que aos cinco anos de idade é possível detectar DC na criança diabética. Para Jyothi (1993), o surgimento do DM1 após os cinco anos de idade gera efeitos prejudiciais no processo cognitivo.

Segundo Ryan (2004) crianças diagnosticadas com DM aos quatro anos apresentam maior déficit visual em relação às diagnosticadas aos oito anos. 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. Déficits de memória também foram associados com o DM em tenra idade (ROVET et al., 1987). Northam et al (2001) constataram o DC nas crianças com 4 anos, em áreas da atenção, velocidade de processamento e habilidades executivas.

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 para o 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 seis anos apresentam desempenho inferior em testes de memória em

relação aquelas com menor tempo de DM (ROVET et al., 1993; NORTHAM et al., 2001). Isso mostra que o período de DM é uma variável que influencia no comprometimento da função na memória. Alguns autores afirmam que, em geral, a existência dos DC em decorrência de um tempo maior de doença, irão ocasionar o comprometimento, embora sutil, da aprendizagem (FOX et al., 2003).

Conclusão

Por intermédio da análise de estudos clínicos sobre a relação entre HII, dano cerebral e DC em crianças com DM1, pôde-se explorar os fatores predisponentes aos prejuízos estrutural e funcional do SNC, e consequentes comprometimentos nos domínios cognitivos, entre os quais se destacam a intensidade, frequência e duração dos episódios hipoglicêmicos, além da precocidade da doença.

De fato, quanto maior for à precocidade no surgimento do DM na criança, maior é a propensão à ocorrência de hipoglicemia e, conseqüentemente, maior é o risco de deterioração das funções cognitivas. Além disso, existe o dano cerebral estrutural e/ou funcional, causados pelos episódios de hipoglicemia e desencadeadores do DC.

Considera-se que a relação entre DC e os eventos de hipoglicemia é ainda um fator limitante no emprego de insulina no tratamento do DM1, além do fato de que ainda são poucos os estudos que investigam as consequências da HII em crianças. Portanto, conclui-se que é relevante o contínuo e intensivo cuidado e educação da criança portadora de DM1 submetida à insulino terapia, com vistas a reduzir a possibilidade do dano cerebral e conseqüentemente o desencadeamento de DC.

Referências

ASVOLD, B. O. et al. Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia: a 16-year follow-up study. **Diabetes Care**, v. 33, p. 1945-1947, 2010.

BAZOTTE, R. B. Conceito, classificação e diagnóstico laboratorial do diabetes mellitus. In: BAZOTTE, R. B. **Paciente diabético: cuidados farmacêuticos**. Rio de Janeiro: Medbook, 2010. p. 7-24.

BAZOTTE, R. B.; OBICI S. Entendendo as complicações crônicas do diabetes mellitus e como enfrentá-las. In: BAZOTTE, R. B. **Paciente diabético: cuidados farmacêuticos**. Rio de Janeiro:

Medbook, 2010. p. 25-33.

BJORGAAS, M. et al. Cognitive function in type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycaemia. **Acta Paediatr.** v. 86, p. 148-153, 1997.

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.

DESROCHER, M. et al. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. **Child Neuropsychol.** v. 10, p.36-52, 2004.

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.1431-1437, 2005.

FOX, M. A. et al. Gender differences in memory and learning in children with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) over a 4-year follow-up interval. **J. Pediatr. Psychol.** v. 28, p. 569-578, 2003.

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.

HANONEN, R. et al. Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. **Dev. Med. Child. Neurol.** v. 45, p. 262-268, 2003.

HERSHEY, T. et al. Severe hypoglycemia and long-term spatial memory in children with type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. **J. Int. Neuropsychol. Soc.** v. 5, p.740-750, 2003.

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.

HO, M. S. et al. Prevalence of structural central nervous system abnormalities in early-onset type 1 diabetes mellitus. **J. Pediatr.** v. 153, p. 385-390, 2008.

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.

JACOBSON, A. M. et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. **N. Engl. J. Med.** v. 356, p. 1842-1852, 2007.

JYOTHI, K. Poor cognitive task performance of insulin-dependent diabetic children (6-12 years) in India. **Diabetes Res. Clin. Pract.** v. 20, p. 209-213, 1993.

MACCALL, A. L. The impact of diabetes in CNS. **Diabetes**, v. 41, p. 557-570, 1992.

MORRIS, C. G.; MAISTO, A. A. **Introdução à psicologia.** 6. ed. São Paulo: Prentice Hall, 2004.

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.

ROVET, J. F. et al. 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.

VLISSARA, H. et al. Excessive non enzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats. **Diabetes**, v. 32, p. 670-674, 1983.

Recebido em: 28/12/2010

Aceito em: 15/02/2011

Received on: 28/12/2010

Accepted on: 15/02/2011