

Diabetes mellitus tipo 2 e depressão

Ana Luiza de Jesus Berilli

Universidade Federal de Goiás- Goiás

Maria Luiza Ferreira Stringhini

Universidade Federal de Goiás- Goiás

RESUMO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica não transmissível caracterizada por uma hiperglicemia persistente decorrente de uma deficiência na síntese e/ou secreção de insulina pelas células b-pancreáticas, associado à demais fatores como a resistência insulínica nos tecidos periféricos, hiperglucagonemia, aumento da gliconeogênese hepática, dentre outros (American Diabetes Association, 2023; WHO, 2019). Segundo a International Diabetes Federation 2021, aproximadamente 8,8% da população mundial de indivíduos adultos tem diabetes, dos quais 79% residem em países em desenvolvimento. Seguindo essa projeção, estima-se que até 2045 em torno de 628,6 milhões de indivíduos tenham a doença.

Palavras-chave: Diabetes tipo 2, Hiperglicemia, Saúde pública.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica não transmissível caracterizada por uma hiperglicemia persistente decorrente de uma deficiência na síntese e/ou secreção de insulina pelas células b-pancreáticas, associado à demais fatores como a resistência insulínica nos tecidos periféricos, hiperglucagonemia, aumento da gliconeogênese hepática, dentre outros (American Diabetes Association, 2023; WHO, 2019). Segundo a *International Diabetes Federation* 2021, aproximadamente 8,8% da população mundial de indivíduos adultos tem diabetes, dos quais 79% residem em países em desenvolvimento. Seguindo essa projeção, estima-se que até 2045 em torno de 628,6 milhões de indivíduos tenham a doença.

Um estudo realizado em 2017 apontou que o Brasil é o quarto país em todo o mundo com maior número de indivíduos com a doença. Portanto, tendo em vista a alta prevalência mundial, é de extrema importância que exista uma mobilização tendo como objetivo a disseminação de informações que gerem impacto nos hábitos de vida dos indivíduos, levando a atitudes de prevenção, e melhor manejo e controle da doença em indivíduos já diagnosticados, pois trata-se de um problema de saúde pública que impacta no número de hospitalizações e mortalidade. Em 2015, a média nacional de gastos com diabetes pelo Sistema Único de Saúde foi de US\$ 2108 por indivíduo (Javeed; Matveyenko, 2018; WHO, 2019; SBD, 2023).

A etiologia da doença ainda não foi totalmente definida, entretanto alguns fatores já foram determinados como risco para seu desenvolvimento. As células b-pancreáticas produzem insulina,



hormônio responsável por se ligar aos receptores celulares gerando uma cascata sinalizadora que recruta transportadores de glicose para a membrana celular possibilitando assim a captação da glicose sanguínea. Entretanto, as células b-pancreáticas possuem baixa capacidade de regeneração e a disfunção destas células é principal causa do desfecho do DM2. Essas alterações estão associadas a fatores genéticos, na maioria dos casos hereditariamente herdados, e a fatores ambientais, como estilo de vida, perfil alimentar, sedentarismo, processos epigenéticos e resistência insulínica (Javeed; Matveyenko, 2018; SBD, 2023; MOREIRA *et al.*, 2003).

Portanto, a captação diminuída de glicose sanguínea causa prejuízos são tanto para as diversas células do organismo, que na ausência de glicose não são capazes de gerar energia em suas mitocôndrias, quanto para os vasos sanguíneos e órgãos que sofrem lesões nas paredes vasculares decorrentes da hiperglicemia. Essa situação acarreta complicações definidas como distúrbios macro e microvasculares que levam ao desenvolvimento de outras doenças como nefropatia, retinopatia, neuropatia, doença cerebrovascular e doença arterial periférica. E, recentemente, tem sido associado também ao surgimento e agravos em outras condições como a função cognitiva e a saúde mental (Javeed; Matveyenko, 2018; WHO, 2019; SBD, 2023; Moreira *et al.*, 2003).

Em relação às doenças mentais, a depressão é um transtorno psiquiátrico caracterizado por alterações de humor, consequentes de alterações cognitivas, psicomotoras e vegetativas. Segundo *Diagnostic and Statistical Manual (DSM-III)*, os principais sintomas são humor deprimido, diminuição do interesse e prazer pelas atividades, alterações significativas de peso e apetite, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga, sentimento de inutilidade ou culpa, dificuldade de concentração, indecisão e pensamentos de morte. O transtorno de depressão ocorre quando 5 ou mais destes sintomas acontecem dentro de um período de duas semanas, dos quais, necessariamente, ao menos um dos sintomas seja humor deprimido e/ou diminuição do interesse e prazer pelas atividades. As causas da depressão ainda são estudadas, e as hipóteses existentes estão relacionadas às alterações neuroquímicas e nos sistemas de neurotransmissão (Spellman; Liston, 2020).

Estudos recentes associam o diabetes com aspectos psiquiátricos, pela própria necessidade da mudança de rotina e de hábitos após o diagnóstico, e pelas alterações microvasculares e neuroquímicas que o diabetes pode causar. Diante do exposto, considera-se a hipótese de que o Diabetes Mellitus tipo 2 esteja relacionado ao aparecimento e/ou agravamento de sintomas depressivos, o que reforça mais uma vez a importância do controle glicêmico, e a atenção por parte dos profissionais da saúde em contato direto com estes indivíduos quanto à sinais de depressão, visando a garantia da melhora e manutenção da qualidade de vida dos pacientes (Spellman; Liston, 2020).



2 OBJETIVO

Os objetivos deste foram realizar uma revisão narrativa sobre a relação entre o Diabetes Mellitus tipo 2 e depressão, descrever e discutir os mecanismos que levam a associação entre essas doenças.

3 METODOLOGIA

Este é um trabalho de revisão científica do tipo narrativa, realizado entre os meses de abril a julho de 2023. Revisão narrativa é caracterizada como uma síntese de evidências na literatura baseada em uma abordagem descritiva e interpretativa (GALVÃO, T. F., & PEREIRA, M. G, 2014). A coleta de dados foi realizada por meio das bases de dados Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (US National Library of Medicine - NLM) – PubMed; Scientific Electronic Library Online – SciELO; e Google Acadêmico. Para a busca foram utilizados os termos “type 2 diabetes”, “glycemic control” e “depression” conforme identificado pelo vocabulário de Descritores em Ciências da Saúde – Decs, associados aos operadores booleanos “and”, “or”, e “and not” para maior refinamento na busca.

Foram selecionados ensaios clínicos e revisões sistemáticas realizadas em seres humanos, que relacionaram o diabetes mellitus tipo 2 e depressão. Foram incluídos no estudo artigos nos idiomas inglês e português publicados nos últimos cinco anos. Foram excluídos artigos que abordassem o diabetes tipo 1, fizessem uso de modelos animais ou que tenham sido publicados em anos anteriores ao período de dez anos.

4 DESENVOLVIMENTO

Ao fazer o uso dos descritores nas bases de dados foram selecionados 65 artigos e, ao aplicar os critérios de exclusão, o total de artigos selecionados para revisão e discussão ficaram 10. Dos artigos selecionados 8 são revisões, das quais quatro são revisões sistemáticas; um estudo observacional, transversal e analítico; e um estudo transversal. A tabela 1 expõe os trabalhos selecionados com seus respectivos títulos, autores, revista de publicação, metodologia e ano de publicação.

A depressão é um transtorno emocional que afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo mundo, dos quais aproximadamente 17 mil estão no Brasil (IBGE 2019). Esse valor representa 10,6% da população do país, que é o primeiro em número de diagnósticos da América Latina, e o segundo de todas Américas, ficando atrás apenas dos Estados Unidos (OPAS).

De acordo com dados da *International Diabetes Federation* (IDF) 2021, 537 milhões de pessoas no mundo tem Diabetes, dos quais aproximadamente 90% apresentam o Diabetes Mellitus tipo 2. No Brasil aproximadamente 16 milhões de indivíduos adultos convivem com a doença (IDF 2021). Assim, sugere-se que, aproximadamente, 10,6% dos indivíduos com DM2 tenham depressão, e que em torno de 17% apresentem sintomas depressivos de leve a moderados (Mukherjee; Chaturvedi, 2019).

Estudos também afirmam que indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 têm duas vezes mais chances de desenvolverem depressão que a população em geral (Felisberto *et al.*, 2017; Genis-Mendoza *et al.*, 2022; Mukherjee; Chaturvedi, 2019), o qual significaria valores entre 24 e 30% dos portadores de diabetes (Nguyen *et al.*, 2021; Pinho *et al.*, 2021). Entretanto os motivos que explicam essa relação ainda permanecem sob hipóteses, que requerem mais investigações e resultados assertivos.

Tabela 1. Dados dos artigos selecionados

Título	Autores	Revista	Metodologia/ Ano de publicação
Depressão na Diabetes Mellitus Tipo 2 ou Diabetes Mellitus Tipo 2 na Depressão? – Uma Revisão	Felisberto, V. <i>et al.</i>	Revista Portuguesa de Diabetes	Revisão/ 2017
Depressive symptoms and disorders in type 2 diabetes mellitus	Mukherjee, N.; Chaturvedi, S.	Current Opinion in Psychiatry	Revisão/ 2019
Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression	Van Sloten, T. T. <i>et al.</i>	The Lancet Diabetes and Endocrinology	Revisão/ 2020
The Association among Glycemic Control and Depression Symptoms in Patients with Type 2 Diabetes	Hasanovic, E. <i>et al.</i>	Materia socio-medica	Estudo Transversal/ 2020
Depression in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of blood inflammatory markers	Nguyen, M. M. <i>et al.</i>	Psychoneuroendocrinology	Revisão Sistemática e Meta Análise/ 2021
Diabetes Mellitus tipo 2 e Depressão: Haverá relação entre essas patologias?	Pinho, S. <i>et al.</i>	Psicologia, Saúde & Doenças	Estudo Observacional, Transversal e Analítico/ 2021
Psychiatric disorders as risk factors for type 2 diabetes: An umbrella review of systematic reviews with and without meta-analyses	Lindekilde, N. <i>et al.</i>	Diabetes Research and Clinical Practice	Revisão sistemática//2021
Biopsychosocial and Nutritional Factors of Depression among Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review	Amsah N.; Md Isa, Z.; Ahmad, N.	International Journal of Environmental Research and Public Health	Revisão sistemática//2022
Increased Levels of HbA1c in Individuals with Type 2 Diabetes and Depression: A Meta-Analysis of 34 Studies with 68,398 Participants	Genis-Mendoza, A. D. <i>et al.</i>	Biomedicines	Revisão sistemática//2022

Fatores bio-psico-socio-ambientais têm demonstrado forte associação com o desfecho de depressão nos pacientes DM2. Amsah; Md Isa e Ahmad (2022) desenvolveram uma revisão sistemática que avaliou 19 artigos, buscando apontar fatores biopsicossociais e nutricionais. relacionados à depressão em pacientes com DM2. Os fatores estatisticamente relevantes encontrados foram sexo; idade; a existência de outras doenças crônicas além do diabetes; vida sexual insatisfatória, visto que esses pacientes são mais propensos a disfunções sexuais; tipo de tratamento hipoglicemiante; indivíduos com complicações do DM2 como neuropatia, nefropatia e retinopatia, o próprio medo das complicações, a negação do

diagnóstico e a insatisfação com os resultados do tratamento; também pacientes procedentes de países emergentes; famílias de baixa renda, com baixa escolaridade, padrão alimentar; qualidade do sono; hábitos inadequados como tabagismo e uso excessivo de álcool; a solidão da ausência de um companheiro e até mesmo o divórcio foram associados a um maior risco de depressão em pacientes DM2.

De um modo geral mulheres são mais propensas a desenvolverem doenças crônicas e metabólicas, como DM2 (Nguyen *et al.*, 2021). Pinho *et al.* (2021) observaram em seu estudo observacional, transversal e analítico em duas Unidades de Saúde da Família (USF) de Coimbra- Portugal, que mulheres com diabetes tinham aproximadamente tres vezes mais chance de apresentarem depressão que os homens com esta patologia; resultado que corroboram com os achados de Siddiqui (2013) e Mukherjee e Chaturvedi (2019). Já o estudo transversal de Hasanovic *et al.* (2020) com 150 adultos de Sarajevo da Bósnia e Herzegovina, não encontrou resultado estatístico significativo entre gênero e depressão em indivíduos com DM2, mas ressaltou que em escala global a chance é duas vezes maior que mulheres com diabetes tenham depressão.

A idade ainda é um fator controverso, visto que vários achados apresentam diferentes resultados. Amsah; MD Isa e Ahmad (2022) observaram que mulheres com DM2 com menos de 65 anos são mais propensas a ter depressão. O que leva a entender que a idade e o processo de envelhecimento em indivíduos com DM2 está relacionada ao aparecimento de sintomas depressivos e a própria depressão (Felisberto *et al.*, 2017). Já Pinho *et al.* (2021), em sua amostra, não encontraram valor estatisticamente relevante que relacionasse a idade ao aparecimento de depressão em indivíduos com DM2. Ainda ressaltaram a ambiguidade de resultados de estudos ora demonstrando maior probabilidade de depressão em pacientes jovens, ora em idosos.

Foi observada evidência de que o IMC e a presença outras doenças crônicas estão relacionadas à ocorrência de depressão em pacientes com diabetes tipo 2 (Amsah; MD Isa; Ahmad, 2022; Felisberto *et al.* 2017; Nguyen *et al.*, 2021). Assim como o descrito por Felisberto *et al.* (2017), Hasanovic *et al.* (2020) observaram em sua amostra uma associação positiva entre o IMC e maiores valores relativos a sintomas depressivos determinados pelo instrumento *Patient Health Questionnaire* (PHQ). Em estudos realizados no Brasil também mostraram uma forte relação entre obesidade e depressão nesses pacientes (Diderichsen, Andersen, 2019).

A ocorrência de outras comorbidades e doenças crônicas como hipertensão e doenças cardíacas de um modo geral, foram apontadas com maior incidência de depressão em indivíduos com DM2 (Amsah; MD Isa e Ahmad, 2022; Felisberto *et al.* 2017; Hasanovic *et al.*, 2020). Além das comorbidades citadas, a existência de complicações do DM2 e o próprio medo dessas complicações foi apontado como preditor de uma maior incidência de depressão nestes pacientes (Amsah; MD Isa e Ahmad, 2022; Pinho *et al.*, 2021, Genis-Mendoza *et al.*, 2022).



O tempo de diagnóstico do diabetes parece estar associado ao aparecimento de sintomas depressivos (Genis-Mendoza *et al.*, 2022). Hasanovic *et al.* (2020) e Pinho *et al.* (2021) não observaram, em suas amostras, associações significativas entre esses fatores; contudo vale salientar que estes são estudos transversais e que suas amostras podem demonstrar um possível impacto local, entretanto podem não necessariamente refletir o panorama global. Reddy *et al.* (2010) observaram forte conexão entre a ocorrência de sintomas depressivos em indivíduos diagnosticados com DM2 há 5 anos ou mais.

Mukherjee e Chaturvedi (2019) também relatam essa correlação, entretanto observaram o predomínio da depressão em pacientes recém diagnosticados, progredindo para diminuição de casos com o passar do tempo, seguido de um novo aumento após diagnósticos de longa data em decorrência de maiores chances do surgimento de complicações do diabetes. Também destacaram a ocorrência de casos em que os pacientes permanecem por um período indeterminado, muitas vezes por mais de anos, apresentando quadros graduais de melhora ou piora, porém não se reestabelecem completamente da depressão.

O diagnóstico, as mudanças de rotina e hábitos adquiridos após o diagnóstico, a aceitação da doença, o tipo de tratamento, a insatisfação com os resultados do tratamento e o possível aparecimento de complicações causam sofrimento e estresse aos pacientes tanto recém diagnosticados quanto os de longa data. Essas consternações foram recentemente conceituadas com o termo *Diabetes Distress*, ou Angústia do Diabetes, em tradução livre. *Diabetes Distress* é definido por Fisher *et al.* (2012), como: “cargas emocionais únicas e preocupações, muitas vezes ocultas que fazem parte do espectro da experiência do paciente ao gerenciar uma doença crônica grave e exigente como o diabetes” e pode, facilmente, ser confundido com a depressão tanto na definição quanto no diagnóstico, e está presente na relação Diabetes-Depressão (Wardian *et al.*, 2019). Entretanto, o *Diabetes Distress*, quando não acolhido e devidamente amparado, pode gerar sintomas depressivos, evoluindo para a depressão propriamente dita (Mukherjee; Chaturvedi, 2019).

Diabetes Distress e a depressão também estão relacionados ao tipo de tratamento hipoglicemiante em uso pelo paciente. Indivíduos em terapêutica mais incisiva de hipoglicemiantes orais, com várias classes de medicações e restrições alimentares mais severas tenderam a mostrar mais sintomas depressivos quando comparados a indivíduos em tratamento mais ameno (Mukherjee; Chaturvedi, 2019). Em concordância com este dado, Hasanovic *et al.* (2020) demonstraram, ainda, em amostra de pesquisa, que pacientes em insulino terapia obtiveram maior pontuação na ferramenta de triagem para depressão *PHQ-9*, demonstrando maior incidência de sintomas depressivos. Vale apontar que a conduta do profissional prescritor da terapia de controle do diabetes é determinada com base em seu conhecimento técnico, na gravidade do estado de saúde do paciente e suas peculiaridades. Portanto os tratamentos mais intensos não devem ser desconsiderados, mas o médico deve estar atento aos sinais de estresse e sintomas depressivos.



O histórico prévio de depressão também se torna fator de risco de reincidência após o diagnóstico de DM2. Isto se deve, além da possível reincidência própria da doença, às características da doença que afetam várias áreas da vida do indivíduo, a exemplo o autocuidado diminuído que o leva a não sentir necessidade em desenvolver hábitos saudáveis, refletindo em prejuízos na adesão ao tratamento do DM2 (Felisberto *et al.*, 2017; Mukherjee; Chaturvedi, 2019); alterações no apetite e nas escolhas alimentares. Maior afinidade por alimentos ricos em gordura saturada foi reportada em pacientes com depressão e DM2; assim como alimentação com padrão hipoproteico, hiperlipídico e hipercalórico, e alta ingestão de açúcar (Amsah; MD Isa; Ahmad, 2022; Mukherjee; Chaturvedi, 2019; Nguyen *et al.*, 2021).

O sedentarismo também está relacionado ao controle glicêmico, e a prática de exercícios físicos exerce papel na prevenção e melhora de sintomas depressivos e depressão (Amsah; MD Isa; Ahmad, 2022; Mukherjee; Chaturvedi, 2019; Nguyen *et al.*, 2021). Entretanto, exercícios físicos excessivos e muito intensos podem causar fadiga que aparenta ser preditor de sintomas depressivos, além de ocasionar uma menor adesão a prática de atividades, que pode afetar o controle da diabetes (Amsah; MD Isa; Ahmad, 2022; Mukherjee; Chaturvedi, 2019).

Quanto a fatores sociais, as doenças crônicas, de um modo geral, são mais recorrentes em países desenvolvidos, com evidência no diabetes que é uma das doenças crônicas mais prevalentes (Felisberto *et al.*, 2017; Pinho *et al.*, 2021). Contudo o DM2 vem apresentando aumento considerável nos países em desenvolvimento (Amsah; MD Isa; Ahmad, 2022). A baixa renda, desemprego e menor nível de escolaridade também colaboram para o desfecho emocional, uma vez que o diabetes, inevitavelmente, depende de gastos financeiros para tratamento e acompanhamento; e um baixo nível de escolaridade dificulta o entendimento sobre a doença, importância e esquema de tratamento, mudança de hábitos, dentre outras questões inerentes (Hasanovic *et al.*, 2020; Mukherjee; Chaturvedi, 2019).

Problemas sexuais podem estar relacionados a ambas as doenças, e foram correlatados, dentre outros, a problemas conjugais, e conseqüentemente ao divórcio e solidão. Todos esses fatores foram determinados como possíveis gatilhos para sintomas depressivos (Amsah; MD Isa; Ahmad, 2022; Hasanovic *et al.*, 2020).

A literatura aponta evidências de que ambas as doenças compartilham dos mesmos mecanismos fisiopatológicos, como os processos inflamatórios e seus biomarcadores, alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), disfunções macro e microvasculares, resistência insulínica. Isso reforça a concepção de que a relação entre DM2 e depressão seja bidirecional (Mukherjee; Chaturvedi, 2019; Nguyen *et al.*, 2021; Pinho *et al.*, 2021; Van Sloten *et al.*, 2020).

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é responsável pela produção do hormônio cortisol e alterações no eixo estão diretamente associadas a depressão e ao diabetes, que leva a conseqüente hipercortisolemia. A elevada concentração de cortisol causa o aumento da glicose circulante, de ácidos graxos livres, da



resistência insulínica, e da inflamação. Em excesso, o hormônio também prejudica a neurogênese hipocampal, região que abrange o sistema límbico que é responsável pela regulação de emoções, implicando no desfecho da depressão. Mudanças no ciclo circadiano também foram apontadas como fator desta relação, visto que, quando desregulado, pode interferir na produção e liberação de cortisol (Felisberto *et al.* 2017; Mukherjee, Chaturvedi, 2019; Pinho *et al.*, 2021).

A insulina e sua sinalização têm papel na neuromodulação, neuroproteção, neurotransmissão, prevenção de apoptose, redução da inflamação, manutenção dos níveis de serotonina e atividade da monoamino oxidase (MAO), portanto a insulinoresistência, em decorrência de alterações na função neuronal, tem papel no aparecimento de sintomas depressivos (Mukherjee, Chaturvedi, 2019). Felisberto *et al.* (2017) destacam ainda que em indivíduos saudáveis, foi notado que a ativação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) pode se dar por processos inflamatórios mediados por citocinas gerando stress oxidativo e consequente diminuição da síntese de serotonina resultando na fisiopatologia da depressão.

A atuação do sistema imune e do estado inflamatório também ajudam a esclarecer a ligação entre o diabetes e a depressão. As concentrações sanguíneas de determinados marcadores inflamatórios costumam ser moderadamente aumentadas em ambos os distúrbios isoladamente, principalmente no diabetes, visto a característica pró inflamatória da hiperglicemia e insulinoresistência. Entretanto, os achados mostram que os níveis desses marcadores são consideravelmente aumentados em indivíduos com as duas patologias quando comparados aos diagnosticados com apenas uma delas (Felisberto *et al.*, 2017; Nguyen *et al.*, 2021).

A interleucina 6 (IL6) tem se mostrado aumentada em pacientes DM2, e em níveis aumentados, interfere a longo prazo, na neurotransmissão, neurogênese e neuroplasticidade e, segundo achados, demonstrou relação com a redução do córtex pré-frontal, possivelmente explicando a patogênese da depressão. IL6 também demonstrou associação com fatores biopsicossociais com Índice de Massa Corporal (IMC), alimentação, sedentarismo, tabagismo, que são por si só preditores de ambos, DM2 e depressão (Nguyen *et al.*, 2021).

A CD40, proteína de membrana e células do sistema imune e também de parede vascular, foi encontrada aumentada em pacientes com diabetes e depressão. A sinalização de seus ligantes, vinda de células do tecido adiposo, causam um aumento na síntese de fator de necrose tumoral (TNF) e IL6, sendo uma possível explicação para o padrão de inflamação sistêmica nos indivíduos portadores de diabetes e deprimidos (Felisberto *et al.*, 2017; Nguyen *et al.*, 2021).

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é uma neurotrofina de grande importância que faz parte de processos de modulação da plasticidade, crescimento, diferenciação, sinapse e reparo de neurônios da região do hipocampo e córtex pré- frontal. E, somando aos demais fatores já discutidos, achados indicaram uma concentração diminuída de BDNF em processos de intenso estado inflamatório,

que se resulta na depressão (NGUYEN *et al.*, 2021). A proteína C-reativa (PCR), um marcador de inflamação, é tido como um fator de risco vascular, conseqüentemente, sendo fator de risco para indivíduos com DM2 e/ou depressão (Felisberto *et al.*, 2017; Nguyen *et al.*, 2021).

Van Sloten *et al.* (2020), em artigo de revisão, descreveram sobre as disfunções microvasculares cerebrais no diabetes tipo 2 que causam aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, decorrente da hiperglicemia, resistência insulínica, aumento das citocinas e dos mediadores inflamatórios. Estas disfunções também agravam a entrada de moléculas inflamatórias e glóbulos brancos causando danos ao tecido cerebral; redução da vasoreatividade e, conseqüentemente, uma perfusão cerebral deficitária, que implica também em uma oxigenação insuficiente; além da redução da autorregulação, também relacionada a citocinas e mediadores inflamatórios. Dentre outras conseqüências dessas disfunções, a atrofia da região do hipocampo, que é normalmente encontrada em pacientes com depressão, tem sido consistentemente relacionado ao DM2.

Além disso, a resistência insulínica diminui a internalização de glicose, que é a principal fonte energética das células cerebrais gerando um comprometimento de suas funções. A hiperglicemia é apontada como motivo do mau funcionamento de células endoteliais e aumento da formação de produtos finais de glicação (AGE's), que causam estresse oxidativo e a síntese de citocinas pro-inflamatórias. Todas essas alterações citadas foram relacionadas ao desfecho da depressão (Mukherjee; Chaturvedi, 2019; Nguyen *et al.*, 2021; Van Sloten *et al.*, 2020).

Achados também indicaram que certos indicadores da relação diabetes- depressão já eram detectáveis durante o pré-diabetes, e que já seria um possível fator para o acontecimento dessa associação, caso a doença chegasse a se estabelecer. O período denominado por alguns autores como pré-diabetes ocorre quando os valores de marcadores de controle glicêmico e metabólico se encontram consideravelmente alterados, mas ainda não são suficientes para o diagnóstico final de diabetes. O pré-diabetes normalmente se caracteriza por uma fase de resistência insulínica seguida de um aumento compensatório de liberação do hormônio, entretanto incapaz de resolver a insulinoresistência levando conseqüente perda de função das células β (Felisberto *et al.*, 2017). Van Sloten *et al.* (2020) apontaram ainda, que processos microvasculares cerebrais relacionados podem ter início bem antes do diagnóstico do diabetes contribuindo para alterações mentais e de humor não só durante, mas por um bom tempo precedente da doença.

Hasanovic *et al.* (2020) observaram nos pacientes avaliados correlação significativa entre valores elevados de hemoglobina glicada (HbA1c) e pontuações mais altas do instrumento *Patient Health Questionnaire* (PHQ), evidenciando mais uma vez, que o descontrole glicêmico aumenta as chances de depressão. O dado vai de encontro a revisão sistemática de Genis-Mendoza *et al.* (2022) que observaram maiores valores de HbA1c em pacientes com diabetes e depressão do que naqueles com apenas com

diabetes. Felisberto *et al.* (2017), Mukherjee e Chaturvedi (2019) e Pinho *et al.* (2021) também obtiveram a mesma resposta.

A HbA1c aumentada e sintomas depressivos também estiveram mais presentes em pacientes com menos de 10 anos de diagnóstico. Indivíduos com boa aderência ao tratamento medicamentoso muitas vezes continuam tendo um descontrole metabólico, que reflete nos valores da hemoglobina glicada, portanto Genis-Mendoza *et al.* (2022) ressaltaram que o tratamento dos sintomas depressivos pode ser de grande valia nos resultados do tratamento do diabetes.

Mukherjee e Chaturvedi (2019) ressaltaram que fatores genéticos podem relacionar a depressão ao diabetes. Conforme seus achados, 34 polimorfismos em diversos cromossomos se mostraram associados ao diabetes, e maior contagem desses polimorfismos se mostram relacionados a depressão.

Como visto, várias consequências podem ocorrer quando não há um tratamento adequado de uma doença em detrimento da outra. Portanto, a terapêutica de ambas as doenças é de grande valia para uma melhora geral da saúde física e emocional do paciente. Para ambas, o diagnóstico e tratamento precoce é de extrema importância para a prevenção de agravos, complicações, e chance de melhor resposta às intervenções.

Quanto ao diabetes, o tratamento medicamentoso inicial para o tipo 2 inicialmente consiste em hipoglicemiantes orais que estimulam a produção pancreática de insulina como biguanidas e sulfonilureias isoladamente ou associadas, e quando os resultados são insatisfatórios (Brasil, 2020) é feito o uso concomitante com insulino terapia. Entretanto, autores levantam evidências do uso de outros medicamentos. Genis-Mendoza *et al.* (2022) sugerem o uso de agonistas do GLP-1 como dulaglutida e semaglutida, e inibidores da dipeptil-peptidase-4 (DDP-4) como sitagliptina, vidagliptina e saxagliptina. Além destes medicamentos, Mukherjee e Chaturvedi (2019); Nguyen *et al.* (2021) e Van Sloten *et al.* (2020) levantam a proposta do uso intranasal de insulina e de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-10) e sensibilizadores de insulina.

Van Sloten *et al.* (2020) explicam que o uso de insulina intranasal favorece a melhora dos fatores microvasculares cerebrais, visto que este meio de administração passa diretamente pela barreira hematoencefálica. Nguyen *et al.* (2021) levantam a questão de que já é visto que valores elevados de PCR em indivíduos com diabetes tipo 2 e depressão e, portanto, é de grande valia que seja estudado um possível efeito antidepressivo em medicamentos anti-inflamatórios.

A depressão é tão complexa quanto o diabetes no quesito de intervenção. Primeiramente, por ser muitas vezes subdiagnosticada pois os sintomas se assemelham aos do *Diabetes Distress* especialmente após o início do tratamento, e especialmente por falta de profissionais devidamente preparados para identificarem sinais e sintomas depressivos, especialmente nos pacientes DM2 (Felisberto *et al.*, 2017; Pinho *et al.*, 2021). Assim, é pertinente que seja diferenciado o diagnóstico de depressão conforme os critérios do DSM-IV, permitindo assim uma escolha mais adequada de tratamento conforme a necessidade



do paciente, evitando muitas vezes tratamentos medicamentosos que obteriam resultados satisfatórios com intervenção psicológica (Mukherjee; Chaturvedi, 2019).

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) por exemplo se mostrou eficiente no tratamento de sintomas depressivos. A TCC com protocolos voltados especificamente para pacientes com diabetes, na qual os profissionais terapeutas passaram por uma capacitação especializada para o atendimento de pacientes DM2, apresentou resultados tão eficazes quanto a TCC tradicional, além de melhores resultados de controle glicêmico e alimentar, e menor resistência insulínica (Felisberto *et al.*, 2017; Mukherjee; Chaturvedi, 2019).

O tratamento farmacológico pode muitas vezes ser indispensável para um tratamento efetivo da depressão. Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) são normalmente a primeira e principal indicação por estarem associados a diminuição da resistência insulínica e da HbA1c, e perda de peso, especialmente o escitalopram, a sertralina, e a fluoxetina (Felisberto *et al.*, 2017; Genis-Mendoza *et al.*, 2022; Mukherjee; Chaturvedi, 2019). A bupropiona que é um inibidor da recaptção de dopamina, e a agomelatina que é um inibidor seletivo de recaptção de serotonina (ISRS) e agonista dos receptores de melatonina também apresentam tais benefícios além de estarem menos associados a disfunção sexual quando comparados a demais classes de antidepressivos. Antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamina oxidase (MAO) devem ser ao máximo evitados nesses pacientes visto que apresentam característica de resistência insulínica, hiperglicemia e ganho ponderal (Felisberto *et al.*, 2017; Mukherjee; Chaturvedi, 2019).

Desta forma, é considerável afirmar que existe uma relação entre o diabetes e a depressão, e que essa relação é bidirecional. Essa associação é explicada por diversos fatores que demonstram que essa correlação é não apenas causal, mas também podem advir de mesmos mecanismos fisiopatológicos em ambas as doenças, como os processos inflamatórios e seus biomarcadores, alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), disfunções macro e microvasculares, resistência insulínica.

Sexo; idade; a existência de outras doenças crônicas além do diabetes; vida sexual insatisfatória; tipo de tratamento hipoglicemiante; complicações do DM2, o próprio medo das complicações, a negação do diagnóstico e a insatisfação com os resultados do tratamento; pacientes procedentes de países emergentes; famílias de baixa renda, com baixa escolaridade, padrão alimentar; qualidade do sono; hábitos inadequados como tabagismo e uso excessivo de álcool; a solidão da ausência de um companheiro e até mesmo o divórcio estão associados a um maior risco de depressão em pacientes DM2.



5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É inevitável que existe uma relação entre Diabetes Mellitus tipo 2 e depressão, seja uma relação causal, bidirecional ou inter-mecanismos fisiopatológicos. Entretanto, segue ainda sob responsabilidade da academia e dos profissionais de saúde a busca por respostas que guiem à elucidação das questões e problemas referentes a relação entre essas duas patologias; visto que são causadoras de grande sofrimento físico e emocional, e que isoladamente são questões de responsabilidade da saúde pública. Este trabalho foi intencionado a fazer parte dessa busca através de um pequeno compêndio de achados e informações, ressaltando descobertas elucidadas e questões ainda em aberto.



REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, v. 46, supl. 1, p. 19-40, 2023.

AMSAH, N.; MD ISA, Z.; AHMAD, N. Biopsychosocial and nutritional factors of depression among type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 8, p. 4888, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria SCTIE/MS nº 54, de 11 de novembro de 2020. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 2020. Seção 1, p. 234.
DIDERICHSEN, F.; ANDERSEN, I. The syndemics of diabetes and depression in Brazil – An epidemiological analysis. *SSM - Population Health*, v. 7, p. 100318, 2019.

FELISBERTO, V.; SAAVEDRA, T.; SANTOS, M.; NUNES, M. Depressão na diabetes mellitus tipo 2 ou diabetes mellitus tipo 2 na depressão? – Uma revisão. *Revista Portuguesa de Diabetes*, v. 12, n. 3, p. 112-117, 2017.

GENIS-MENDOZA, A. D.; GONZÁLEZ-CASTRO, T. B.; TOVILLA-VIDAL, G.; JUÁREZ-ROJOP, I. E.; CASTILLO-AVILA, R. G.; LÓPEZ-NARVÁEZ, M. L.; TOVILLA-ZÁRATE, C. A.; DE LA CRUZ, J. P. S.; FRESÁN, A.; NICOLINI, H. Increased levels of hba1c in individuals with type 2 diabetes and depression: a meta- analysis of 34 studies with 68,398 participants. *Biomedicines*, v. 10, n. 8, p. 1919, 2022.

GONZALEZ, J. S., FISHER, L.; POLONSKY, W. H. Depression in diabetes: have we been missing something important? *Diabetes care*. v. 34, ed. 1, p. 236–239, 2011.

HASANOVIC, E. TRIFUNOVIC, N.; DZAMBO, I.; ERKOCEVIC, H.; CEMERLIC, A.; JATIC, Z.; ALMA KULENOVIC, A.D. The association among glycemic control and depression symptoms in patients with type 2 diabetes. *Materia Socio Medica*, v. 32, n. 3, p. 177, 2020.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa Nacional de Saúde. Tabela 4699 - Pessoas de 18 anos ou mais de idade que referem diagnóstico de depressão por profissional de saúde mental, por nível de instrução e situação do domicílio. Brasil, IBGE, 2019.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas. 9th Edition. Disponível em: <<https://diabetesatlas.org/data/en/>>.

JAVEED, N., MATVEYENKO, A. V. Circadian etiology of type 2 diabetes mellitus. *Physiology*, Bethesda, v. 33, n. 2, p. 138-150, 2018.

GALVÃO, T. F., & PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 23, n. 1, p.183-184, 2014.

MOREIRA, R. O., PAPELBAUM, M., APPOLINARIO, J. C., COUTINHO, W. F. MATOS, A. G., MEIRELLES, R. M. R., ELLINGER, V. C. M., ZAGURY, L. Diabetes mellitus e depressão: uma revisão sistemática. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 47, n. 1, p. 19-29, 2003.

MUKHERJEE, N.; CHATURVEDI, S. K. Depressive symptoms and disorders in type 2 diabetes mellitus. *Current Opinion in Psychiatry*, v. 32, n. 5, p. 416–421, 2019.



NGUYEN, M. M.; PERLMAN G.; KIM, N.; WU, C. Y.; DAHER, V.; ZHOU, A.; MATHERS, E. H.; ANITA, N. Z.; LANCTÔT, K. L.; HERRMANN, N.; PAKOSH, M.; SWARDFAGER, W. Depression in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of blood inflammatory markers. *Psychoneuroendocrinology*, v. 134, p. 105-448, 2021.

PINHO, S.; ALANO, V.; CAMELO, F.; OLIVEIROS. Type-2 Diabetes and Depression: is there a relationship between these two pathologies? *Psicologia, Saúde & Doença*, v. 22, n. 2, p. 495-504, 2021.

REDDY, P.; PHILPOT, B.; FORD, D.; DUNBAR, J.; A. Identification of depression in diabetes: the efficacy of PHQ-9 and HADS-D. *The British Journal of General Practice*, v. 60, n. 575, p. e239-e245, 2010.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2023. 02/2023, DOI: 10.29327/5238993

SIDDIQUI S. Depression in Type 2 diabetes mellitus- A brief review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 8, n. 1, p. 62-65, 2013.

SPELLMAN, T.; LISTON, C. Toward circuit mechanisms of pathophysiology in depression. *American Journal of Psychiatry*, v. 177, n. 5, p. 381-390, 2020.

VAN SLOTEN, T. T.; SEDAGHAT, S.; CARNETHON, M. R.; LAUNER, L.; STEHOWER, C. D. A. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 8, n. 4, p. 325-336, 2020.

WHO – World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. Geneva, 2019. 40p.