

IMPACTO DO USO DE HIPOGLICEMIANTE NA SAÚDE MENTAL DE PACIENTES DIABÉTICOS

Julia Paes de Azevedo¹;

Universidade Iguazu (UNIG), Nova Iguaçu, Rio de Janeiro.

<https://lattes.cnpq.br/2162644570921650>

Karen Oliveira Coelho²;

Universidade Iguazu (UNIG), Nova Iguaçu, Rio de Janeiro.

<https://lattes.cnpq.br/2269282063306083>

Gabrielle Peixoto Correia³;

Universidade Iguazu (UNIG), Nova Iguaçu, Rio de Janeiro.

<http://lattes.cnpq.br/0409686624089859>

Aluana Santana Carlos⁴;

Universidade Iguazu (UNIG), Nova Iguaçu, Rio de Janeiro.

<http://lattes.cnpq.br/4300439285537836>

Joana da Costa d'Avila⁵.

Universidade Iguazu (UNIG), Nova Iguaçu, Rio de Janeiro.

<http://lattes.cnpq.br/0470213741210378>

RESUMO: O diabetes mellitus (DM) é atualmente considerado um problema de saúde pública global, com incidência crescente em todo o mundo. Os indivíduos diabéticos têm risco aumentado para desenvolver depressão, ansiedade, transtornos alimentares e cognitivos. O tratamento com hipoglicemiantes tem o objetivo de manter a homeostase glicêmica, e é fundamental para evitar complicações da doença e possíveis distúrbios neuropsiquiátricos. Apesar da grande quantidade de estudos avaliando o efeito de hipoglicemiantes sobre a saúde mental, o efeito diferenciado das diferentes classes de hipoglicemiantes é bastante variável entre os estudos, reforçando a necessidade de mais estudos com a nossa população. O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do uso dos diferentes tipos de hipoglicemiantes em índices de saúde mental, diferenciando estresse, ansiedade e depressão, de pacientes diabéticos (tipos 1 e 2).

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus. Saúde mental. Hipoglicemiantes.

IMPACT OF HYPOGLYCEMIC AGENTS ON THE MENTAL HEALTH OF DIABETIC PATIENTS

ABSTRACT: Diabetes mellitus (DM) is currently considered a global public health issue, with a growing incidence worldwide. Individuals with diabetes are at increased risk of developing depression, anxiety, eating disorders, and cognitive impairments. Treatment with hypoglycemic agents aims to maintain glycemic homeostasis and is essential to prevent

disease complications and potential neuropsychiatric disorders. Despite the large number of studies evaluating the effect of hypoglycemic agents on mental health, the impact of different classes of these medications varies considerably across studies, highlighting the need for further research within our population. The objective of this study is to assess the effect of different types of hypoglycemic agents on mental health indicators—specifically stress, anxiety, and depression—in patients with diabetes (types 1 and 2).

KEYWORDS: Diabetes Mellitus. Mental health. Hypoglycemic agents.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é reconhecido como uma condição crônica de alta relevância epidemiológica, representando atualmente um problema de saúde com incidência em expansão (1). As taxas crescentes de obesidade, má alimentação, falta de atividade física, contribuíram para mais que triplicar o número de adultos que vivem com diabetes nas Américas nos últimos 30 anos, de acordo com novo relatório da Organização Pan-Americana da Saúde (2).

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) corresponde a 5 a 10% dos casos de diabetes, e caracteriza-se pela destruição das células beta pancreáticas, determinando deficiência na secreção de insulina, o que torna essencial o uso desse hormônio (3). Os pacientes com DM1 apresentam como perfil clínico o quadro de hiperglicemia intensa causando diurese osmótica com perda significativa de líquidos e eletrólitos, progredindo para uma cetoacidose. (3,4). A hipoglicemia também é uma complicação frequente derivada de imprecisões na dosagem da insulina, podendo ser grave. Diversos estudos relacionaram a hipoglicemia com morbidade e mortalidade excessivas (5-7).

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica multifatorial, associada à obesidade e resistência à insulina, sendo um dos distúrbios metabólicos mais comuns, representando 90-95% do diabetes no adulto (2-4). Além de hiperglicemia e resistência à insulina, os indivíduos com DM2 podem apresentar outras características da síndrome metabólica, como hipertensão, dislipidemias e obesidade, que estão diretamente associadas à doença cardiovascular (8). Indivíduos com DM2 apresentam um risco aumentado de eventos cardiovasculares em comparação com não-diabéticos, e a mortalidade por doenças cardiovasculares é responsável por cerca de 80% da mortalidade em DM2 (9,10).

Os indivíduos com DM1 ou DM2 estão em maior risco para desenvolver depressão, ansiedade e transtornos alimentares (12,13, 14, 15). Muitos diabéticos também têm transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico ou transtorno de estresse pós-traumático (15). Apesar dos efeitos adversos potenciais dos distúrbios neuropsicológicos, a maior parte dos pacientes diabéticos é subdiagnosticada (3,15). Neste contexto, a American Diabetes Association e a Sociedade Brasileira de Diabetes recomendam o rastreio de rotina para complicações como distúrbios alimentares e psicossociais, sintomas depressivos, ansiedade, comprometimento cognitivo em populações de alto risco para o desenvolvimento de transtornos, como os pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2 (3,14).

As anormalidades periféricas no metabolismo da glicose e na sinalização da insulina influenciam a estrutura e a funcionalidade do cérebro por meio de uma série de mecanismos indiretos (obesidade, inflamação, estresse oxidativo, microbioma intestinal) e diretos (resistência central à insulina), sendo assim consistentemente associadas a uma série de condições do sistema nervoso central (neurológicas e psiquiátricas), incluindo comprometimento cognitivo leve, doença de Alzheimer, esquizofrenia e depressão (16, 17).

O tratamento antidiabético tem o objetivo de manter a homeostase glicêmica, e é fundamental para evitar complicações da doença e distúrbios neuropsiquiátricos. Enquanto o tratamento do DM1 é feito com insulina de diferentes tipos, o DM2 pode ser tratado com uma gama de diferentes classes de hipoglicemiantes.

OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo central avaliar e correlacionar o impacto do uso de diferentes classes de hipoglicemiantes sobre a saúde mental de indivíduos com diabetes mellitus. Busca-se investigar de que forma as distintas abordagens terapêuticas influenciam os escores de estresse, ansiedade e depressão, identificando quais tratamentos antidiabéticos apresentam maior ou menor associação com tais desfechos emocionais.

A relevância clínica da pesquisa está em fornecer subsídios para a identificação dos tratamentos antidiabéticos potencialmente mais eficazes na promoção da saúde mental, indo além do controle glicêmico tradicional. Do ponto de vista científico, este estudo contribui para suprir lacunas ainda existentes sobre os possíveis efeitos neuropsiquiátricos diferenciais das diversas classes de hipoglicemiantes, área pouco explorada na literatura. Por fim, no âmbito da prática médica, os achados poderão orientar escolhas terapêuticas mais seguras e integradas, favorecendo uma abordagem clínica que contemple simultaneamente o manejo metabólico e o bem-estar psicológico dos pacientes.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, de corte transversal, descritivo e quantitativo, realizado entre os anos de 2024 e 2025, com participantes maiores de 18 anos da comunidade do Rio de Janeiro. Estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Iguaçu e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Foram excluídos aqueles com doenças crônicas graves, comprometimento cognitivo, deformidades abdominais ou outras condições que inviabilizassem a participação.

A coleta de dados ocorreu por meio de entrevista estruturada para obtenção de informações sociodemográficas, história clínica e medidas antropométricas (peso, IMC e circunferência da cintura), uso de hipoglicemiantes e outros medicamentos. A saúde mental foi avaliada pela versão brasileira validada da Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS-21), enquanto os parâmetros metabólicos foram obtidos a partir de exames laboratoriais recentes, disponibilizados por prontuários ou trazidos pelos próprios

participantes.

A amostra foi composta por 230 participantes com diagnóstico de diabetes mellitus, sendo 60,4% DM1 e 39,6% DM2, 73,5% mulheres e 23,5% homens, com idade média de 42 anos. Destes, 170 faziam uso de hipoglicemiantes e 60 não utilizavam fármacos. O grupo exposto foi formado por pacientes em uso regular de hipoglicemiantes, enquanto o grupo controle incluiu indivíduos diabéticos sem uso dessas medicações ou sem informação clara sobre seu regime terapêutico.

Os dados foram analisados quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Para distribuições normais, aplicou-se ANOVA seguida do teste de Student-Newman-Keuls, enquanto a ANOVA de Friedman foi utilizada para dados não paramétricos. A associação entre variáveis foi investigada pelos coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Categoria 1 – Estresse

O estresse é uma das principais alterações de saúde mental observadas entre indivíduos com diabetes mellitus, representando um fator de difícil manejo com repercussões clínicas significativas. Conceitualmente, o estresse pode ser definido como “uma reação complexa e componentes corporais gerais envolvendo aspectos físicos, psicológicos, mentais e hormonais, que se desenvolve em estágios ou fases”. Essa definição mostra que o fenômeno não é unidimensional, mas resulta de uma integração entre processos biológicos, emocionais e cognitivos que interagem diretamente com o controle glicêmico (12,32).

Os resultados dessa investigação indicaram correlações positivas entre níveis de estresse e parâmetros glicêmicos, com associação significativa entre glicemia de jejum e índice de estresse ($r = 0,207$; $p < 0,01$) e entre HbA1c e índice de estresse ($r = 0,249$; $p < 0,001$). Tais achados reforçam a literatura, demonstrando que tanto o estresse agudo quanto o crônico induzem alterações na secreção de hormônios contrarreguladores, como cortisol e catecolaminas, favorecendo hiperglicemia e aumentando a resistência à insulina (3).

Além do impacto fisiológico direto, o estresse também afeta negativamente o comportamento de autocuidado, reduzindo a adesão ao tratamento farmacológico, ao monitoramento glicêmico e às mudanças de estilo de vida. Isso cria um ciclo vicioso em que o controle metabólico insuficiente eleva o sofrimento emocional, que por sua vez agrava a descompensação glicêmica (33).

Pacientes com níveis mais elevados de estresse apresentam maior variabilidade glicêmica, maior risco de hiperglicemias persistentes e, a longo prazo, maior propensão ao desenvolvimento de neuropatia, retinopatia e doença cardiovascular (3).

Categoria 2 – Ansiedade

Os transtornos de ansiedade representam uma das comorbidades mais frequentes no diabetes mellitus, associando-se a pior qualidade de vida e maior dificuldade no controle clínico. Pacientes com diabetes apresentam risco aumentado para quadros ansiosos, sobretudo transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico e estresse pós-traumático, que impactam negativamente a adesão terapêutica (1,8,9,33).

A ansiedade pode surgir desde o diagnóstico, intensificando-se diante de complicações microvasculares e macrovasculares, e compromete o automonitoramento e o seguimento terapêutico (12,15). Sintomas como palpitações, sudorese e tremores confundem-se com sinais de hipoglicemia, dificultando o reconhecimento de episódios reais e aumentando a insegurança do paciente (5–7,25). Além disso, o “medo da hipoglicemia” pode levar à manutenção deliberada de níveis glicêmicos elevados, aumentando o risco de complicações crônicas. Esse impacto também atinge familiares, como pais de crianças com diabetes tipo 1, que tendem a apresentar ansiedade acentuada (22,25,33).

No presente estudo, verificou-se correlação positiva entre sintomas de ansiedade e parâmetros glicêmicos: glicemia de jejum ($r=0,275$; $p<0,001$) e hemoglobina glicada ($r=0,296$; $p<0,001$). Cerca de dois terços dos participantes apresentaram ansiedade elevada, reforçando a magnitude do problema (12,13). Observou-se ainda redução média de 5% nos escores de ansiedade entre usuários de terapia antidiabética, com destaque para a metformina, associada a potenciais efeitos ansiolíticos e antidepressivos (17,19). Agonistas do receptor de GLP-1 também demonstraram benefícios sobre sintomas depressivos (18,20).

Esses achados evidenciam a necessidade de incorporar a avaliação e o manejo da ansiedade na prática clínica do diabetes. Estratégias psicoterapêuticas, psicoeducacionais e, quando indicado, farmacológicas, devem ser integradas ao tratamento para otimizar tanto a saúde mental quanto o controle metabólico (16,23,26).

Categoria 3 – Depressão

O transtorno depressivo maior é duas ou três vezes mais prevalente em indivíduos com diabetes do que aquele observado na população em geral. A presença de depressão possui impacto negativo sobre o controle glicêmico, e o mau controle metabólico pode piorar consideravelmente a depressão. Os indivíduos diabéticos com depressão apresentam maior risco de desenvolver complicações micro e macrovasculares, perda da autonomia decorrentes do diabetes, e mortalidade precoce e maiores custos com saúde (3, 14, 15).

A análise deste estudo verificou uma correlação positiva entre sintomas de depressão e parâmetros glicêmicos: glicemia de jejum ($r=0,197$; $p<0,01$) e hemoglobina glicada ($r=0,344$; $p<0,001$). Ademais, foi observado que o grupo exposto aos hipoglicemiantes obtiveram uma redução de 8% nos escores de depressão, com destaque para a metformina, associada a potenciais efeitos ansiolíticos e antidepressivos (17,19). Agonistas do receptor de GLP-1 também demonstraram benefícios sobre sintomas depressivos (18,20).

Logo, esses achados tornam-se cruciais a incorporação da avaliação e o manejo da depressão na prática clínica do diabetes. Estratégias psicoterápicas, psicoeducacionais e, quando indicado, farmacológicas, devem ser integradas ao tratamento para otimizar tanto a saúde mental quanto o controle metabólico. Dessa forma, a relação crescente entre a gravidade dos sintomas depressivos e o pior prognóstico do diabetes demonstra que a integração dos cuidados de saúde mental ao tratamento clínico possui impacto positivo no controle do diabetes (13, 16,23,26).

Categoria 4 – Hipoglicemiantes

O tratamento do Diabetes Mellitus tipo 1 é feito com insulinas de diferentes classes, enquanto o tipo 2 pode ser tratado com uma gama diversa de hipoglicemiantes, em monoterapia ou associados. Os principais medicamentos hipoglicemiantes utilizados atualmente são: insulina, metformina, sulfonilureas, glitazonas, inibidores de dipeptidil peptidase 4 (DPP4), análogos do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP1), inibidores do transportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) e acarbose (11).

A metformina é o medicamento mais amplamente utilizado, seguro e barato para o tratamento da DM2. Periféricamente, a metformina controla a glicemia através da supressão da gliconeogênese hepática e modulação da composição e funcionalidade do microbioma intestinal; a nível central, a metformina pode atravessar a barreira hematoencefálica e exercer ações anti-(neuro) inflamatórias e anti-(neuro) oxidantes centrais (17).

Os agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1RA) exercem efeitos benéficos além do controle glicêmico, atuando também sobre a resistência à insulina, a inflamação, o metabolismo lipídico e a redução de peso corporal (18,19). Entretanto, os efeitos adversos mais comumente relatados dos GLP-1RA são perda de apetite, náusea, vômito e diarreia. Esses efeitos adversos podem eventualmente estar associados a emoções negativas (20).

Os inibidores de SGLT2 são uma classe de medicamentos para tratamento do DM2, também indicados para o tratamento da insuficiência cardíaca, da doença renal crônica e prevenção de eventos cardiovasculares e doença renal, cujo mecanismo de ação é induzir glicosúria (11).

Atualmente os GLP-1RA, os inibidores de SGLT2 e a metformina são as opções de tratamento mais comuns para indivíduos diagnosticados com DM2 e já demonstraram ter propriedades neuroprotetoras e antidepressivas (17-20). Uma meta-análise recente comparou os efeitos antidepressivos dos agonistas funcionais do GLP-1, e mostrou que os GLP-1RA tiveram efeito antidepressivo mais pronunciado que inibidores de DPP-4 (18). Outra meta-análise mostrou que a metformina teve efeitos pró-cognitivos em pacientes diabéticos com déficits cognitivos em comparação aos tratamentos de controle (17). Um estudo populacional dinamarquês encontrou que doses baixas de metformina, inibidores de DPP4, análogos de GLP1 e inibidores de SGLT2 foram associadas a menor risco de depressão em pacientes com diabetes em comparação com não usuários, com o menor

risco para usuários de inibidores da SGLT2. O uso de insulina, sulfonilureia e altas doses de metformina foram associados a maior risco de depressão (19).

Dentre os participantes da pesquisa, cerca de 66% apresentaram alguma alteração (leve, moderada ou severa) nos índices de estresse, ansiedade e depressão. Os resultados dessa investigação indicaram que o grupo exposto à terapia antidiabética apresentou redução de 8% nos níveis de depressão, e redução de 5% nos níveis de ansiedade. Entre os esquemas de tratamento, foram mais prevalentes a insulinoterapia (47,6%) e a monoterapia com metformina (15,8%). Em menor proporção a insulinoterapia associada a metformina (7%), a associação de metformina e sulfonilureias (4,7%) e associações com inibidores de SGLT2 (10,6%). O tratamento com metformina foi mais eficaz que a insulinoterapia na redução dos índices de estresse, ansiedade e depressão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados aqui discutidos reforçam a estreita relação entre o manejo farmacológico do diabetes mellitus e os desfechos em saúde mental, particularmente no que tange à depressão e à ansiedade. Observou-se que o uso de hipoglicemiantes teve impacto positivo sobre indicadores psicológicos, sendo a metformina o fármaco mais fortemente relacionado à redução de sintomas emocionais severos. Essa evidência converge com a literatura recente, que aponta não apenas os benefícios metabólicos da biguanida, mas também um possível efeito protetor no eixo metabólico-cerebral.

Entre os diferentes regimes terapêuticos, destacou-se que pacientes em uso exclusivo de insulina apresentam os piores índices de sofrimento psíquico, o que pode refletir tanto a complexidade do regime terapêutico quanto a percepção de gravidade da doença. Em contrapartida, esquemas mais simples, especialmente aqueles baseados em biguanidas, demonstraram associação consistente com menor sofrimento emocional, sugerindo um efeito indireto de adesão facilitada e perfil de tolerabilidade favorável. Ademais, os medicamentos de nova geração, como os análogos de GLP-1, inibidores de SGLT2 e DPP4, revelaram baixa incidência de sintomas severos, apontando para um potencial efeito de proteção emocional, embora a limitação amostral exija cautela na extrapolação dos resultados.

Outro achado relevante foi a elevada prevalência de sintomas psicológicos entre pacientes sem uso de hipoglicemiantes, sugerindo que a ausência de tratamento farmacológico se traduz em maior sofrimento mental. Essa observação ressalta a importância do tratamento medicamentoso não apenas no controle glicêmico, mas também como potencial modulador de aspectos emocionais.

Assim, conclui-se que a escolha do regime hipoglicemiante pode exercer impacto relevante sobre a saúde mental de pacientes com diabetes. Investigações futuras, com amostras maiores e metodologias longitudinais, são necessárias para esclarecer mecanismos subjacentes e consolidar a integração entre cuidado metabólico e suporte psicológico no manejo da doença.

REFERÊNCIAS

- 1- GBD 2021 Diabetes Collaborators. **Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021.** The Lancet, 2023.
- 2- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Panorama of Diabetes in the Americas.** Washington, D.C.: PAHO, 2022.
- 3- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.** São Paulo: SBD, 2019.
- 4- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. **Classification and Diagnosis of Diabetes.** *Diabetes Care*, v. 40, supl. 1, p. S11–S24, 2017.
- 5- ZOUNGAS, S.; PATEL, A.; CHALMERS, J.; DE GALAN, B. E.; LI, Q.; BILLOT, L. et al. **Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death.** *New England Journal of Medicine*, v. 363, n. 15, p. 1410-1418, 2010.
- 6- SEAQUIST, E. R.; MILLER, M. E.; BONDS, D. E.; FEINGLOS, M.; GOFF, D. C. Jr.; PETERSON, K. et al. **The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study.** *Diabetes Care*, v. 35, n. 2, p. 409-414, 2012.
- 7- McCOY, R. G.; VAN HOUTEN, H. K.; ZIEGENFUSS, J. Y.; SHAH, N. D.; WERMERS, R. A.; SMITH, S. A. et al. **Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia.** *Diabetes Care*, v. 35, n. 9, p. 1897-1901, 2012.
- 8- OBUNAI, K.; JANI, S.; DANGAS, G. D. **Cardiovascular morbidity and mortality of the metabolic syndrome.** *Medical Clinics of North America*, v. 91, p. 1169-1184, 2007.
- 9- EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION; SARWAR, N.; GAO, P. et al. **Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies.** *The Lancet*, v. 375, p. 2215-2222, 2010.
- 10- EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION; DI ANGELANTONIO, E.; KAPTOGE, S. et al. **Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality.** *JAMA*, v. 314, p. 52-60, 2015.
- 11- FILHO, R.; ALBUQUERQUE, L.; CAVALCANTI, S.; TAMBASCIA, M.; VALENTE, F.; BERTOLUCI, M. **Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2.** Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022.
- 12- ANDERSON, R. J. et al. **The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes.** *Diabetes Care*, v. 24, p. 1069-1078, 2001.
- 13- NOUWEN, A. et al. **Prevalence of depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes: a systematic review and meta-analysis of the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium.** *Diabetes Care*, v. 34, n. 3, p. 752-762, 2011.
- 14- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Depression.**
- 15- NEWS.MED.BR. JAMA: **doenças mentais associadas ao diabetes mellitus.** 2014.
- 16- GUPTA, M. et al. **Molecular mechanisms underlying hyperglycemia associated**

- cognitive decline. IBRO Neuroscience Reports**, v. 14, p. 57-63, 2022.
- 17- NIBBER, A.; SINGH, H.; BURNET, P.; LENNOX, B.; MINICHINO, A. **Investigating the pro-cognitive and anti-depressant efficacy of metformin: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.** *Journal of Affective Disorders*, v. 310, p. 52-59, 2022.
 - 18- CHEN, X.; ZHAO, P.; WANG, W.; GUO, L.; PAN, Q. **The antidepressant effects of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis.** *American Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 32, n. 1, p. 117-127, 2024.
 - 19- WIUM-ANDERSEN, I. K. et al. **Diabetes, antidiabetic medications and risk of depression – A population-based cohort and nested case-control study.** *Psychoneuroendocrinology*, v. 140, p. 105715, 2022.
 - 20- COOPER, D. H. et al. **Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists as a protective factor for incident depression in patients with diabetes mellitus: a systematic review.** *Journal of Psychiatric Research*, v. 164, p. 80-89, 2023.
 - 21- KILPATRICK, E. S.; RIGBY, A. S.; ATKIN, S. L. **Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: “double diabetes” in the Diabetes Control and Complications Trial.** *Diabetes Care*, v. 30, n. 3, p. 707-712, 2007.
 - 22- CHATWIN, H.; BROADLEY, M.; SPEIGHT, J. et al. **The impact of hypoglycaemia on quality of life outcomes among adults with type 1 diabetes: a systematic review.** *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 174, p. 108752, 2021.
 - 23- HAMBLIN, P. S.; ABDUL-WAHAB, A. L.; XU, S. F. B.; STEELE, C. E.; VOGRIN, S. **Diabetic ketoacidosis: a canary in the mine for mental health disorders?** *Internal Medicine Journal*, v. 52, n. 6, p. 1002-1008, 2022.
 - 24- DOVE, A.; SHANG, Y.; XU, W.; GRANDE, G.; LAUKKA, E. J.; FRATIGLIONI, L.; MARSEGLIA, A. **The impact of diabetes on cognitive impairment and its progression to dementia.** *Alzheimer's & Dementia*, v. 17, n. 11, p. 1769-1778, 2021.
 - 25- KAUR, J.; SEAQUIST, E. R. **Hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus: risks and practical prevention strategies.** *Nature Reviews Endocrinology*, 2022.
 - 26- VIGO, D.; THORNICROFT, G.; ATUN, R. **Estimating the true global burden of mental illness.** *The Lancet Psychiatry*, v. 3, p. 171-178, 2016.
 - 27- ANGERMANN, C. E.; ERTL, G. **Depression, anxiety, and cognitive impairment: comorbid mental health disorders in heart failure.** *Current Heart Failure Reports*, v. 15, n. 6, p. 398-410, 2018.
 - 28- ANTAL, B.; McMAHON, L. P.; SULTAN, S. F.; LITHEN, A.; WEXLER, D. J.; DICKERSON, B.; RATAI, E. M.; MUJICA-PARODI, L. R. **Type 2 diabetes mellitus accelerates brain aging and cognitive decline: complementary findings from UK Biobank and meta-analyses.** *eLife*, v. 11, e73138, 2022.
 - 29- PRICKETT, C.; BRENNAN, L.; STOLWYK, R. **Examining the relationship between obesity and cognitive function: a systematic literature review.** *Obesity Research &*

Clinical Practice, v. 9, p. 93-113, 2015.

- 30- PEDDITIZI, E.; PETERS, R.; BECKETT, N. **The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies.** Age and Ageing, v. 45, p. 14-21, 2016.
- 31- O'BRIEN, P. D.; HINDER, L. M.; CALLAGHAN, B. C. et al. **Neurological consequences of obesity.** The Lancet Neurology, v. 16, p. 465-477, 2017.
- 32- VIGNOLA, R. C. B.; TUCCI, A. M. **Adaptation and validation of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) to Brazilian Portuguese.** Journal of Affective Disorders, v. 155, p. 104-109, 2014.
- 33- DUCAT, L.; PHILIPSON, L. H.; ANDERSON, B. J. **The mental health comorbidities of diabetes.** JAMA, 2014.