

Renata Freitas Nogueira Salles

Associação da demência com intolerância à glicose e *diabetes mellitus* em função da presença ou não da resistência insulínica e marcadores inflamatórios em idosos

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Endocrinologia

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Lerário

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Salles, Renata Freitas Nogueira

Associação da demência com intolerância à glicose e *diabetes mellitus* em função da presença ou não da resistência insulínica e marcadores inflamatórios em idosos / Renata Freitas Nogueira Salles. -- São Paulo, 2009.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Endocrinologia.

Orientador: Antonio Carlos Lerário.

Descritores: 1.Demência 2.*Diabetes mellitus* 3.Intolerância à glicose 4.Resistência à insulina 5.Inflamação 6.Adiponectina 7.Idosos

USP/FM/SBD-490/09

DEDICATÓRIA

A Deus,

Ao meu marido João Eduardo pelo amor, paciência e cumplicidade na busca pelo conhecimento.

Aos meus filhos, João Gabriel e Felipe, pelo amor imensurável e compreensão nas horas difíceis.

Aos meus pais por terem me incentivado e permitido seguir essa nobre profissão.

E, ao mestre com carinho...

Prof. Dr. Matheus Papaléo Netto, que me ensinou a ter paixão por esta especialidade, por esta causa e como exemplo, pela vida. Obrigada por me conduzir neste caminho de ensinamento.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Lerário que me aceitou como sua orientanda e acreditou na execução deste trabalho.

À disciplina de Endocrinologia e amigos do ambulatório de Diabetes, em particular Dra. Carolina Piras, pela possibilidade de realizar esta tese.

Ao Dr. Fábio Takashi Kitadai pelo apoio, incentivo e confiança.

À equipe da Clínica Geronto-Geriátrica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM), pelo carinho e amizade de vocês.

À psicóloga Maria Cristina G. Carvalho, amiga e profissional, que realizou os testes neuropsicológicos e também acompanha estes pacientes.

Aos meus queridos idosos, pacientes do HSPM, que se dispuseram a me ajudar nessa busca por respostas.

Aos amigos do laboratório do HSPM por me ajudarem na coleta dos exames.

Ao Dr. Ricardo Ribeiro, que me auxiliou na tese e nas análises estatísticas.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pela bolsa de auxílio à pesquisa.

À todos aqueles, que direta ou indiretamente, colaboraram na realização deste trabalho.

RESUMO

Salles, RFN. Associação da demência com intolerância à glicose e *diabetes mellitus* em função da presença ou não da resistência insulínica e marcadores inflamatórios em idosos. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

Diabetes Mellitus tipo 2 e demência são doenças altamente prevalentes na população idosa. Estudos têm evidenciado que o DM 2 está associado com perda cognitiva e um elevado risco tanto para demência vascular quanto para demência do tipo Alzheimer. Idosos com tolerância à glicose diminuída também apresentam perda cognitiva, sendo que a hiperinsulinemia parece explicar o déficit cognitivo nesses pacientes. **Objetivos:** Avaliar em pacientes idosos diabéticos e com tolerância à glicose diminuída a presença de alterações cognitivas comparados aos normais e uma possível associação com resistência insulínica, síndrome metabólica, marcadores inflamatórios e adiponectina. E diagnosticar entre os pacientes com alteração cognitiva aqueles com demência através da avaliação neuropsicológica. **Pacientes e Métodos:** Foram estudados 140 pacientes com idades entre 65 e 86 anos, sendo 107 do sexo feminino e 33 do sexo masculino classificados em 3 grupos conforme TOTG: tolerância à glicose normal (52), tolerância à glicose alterada (42) e DM (46). Os pacientes foram avaliados antropometricamente e realizada dosagem de glicemia, hemoglobina glicada, colesterol total e frações, insulina, adiponectina, TNF-alfa e IL-6. Realizados testes de rastreio cognitivo, através do mini-exame do estado mental, teste do relógio e fluência verbal. Os pacientes com baixo desempenho passaram por avaliação neuropsicológica. **Resultados:** os grupos foram comparáveis em relação à idade, gênero e escolaridade. Não encontramos diferença estatística entre os grupos em relação à presença de HAS, IMC e cintura abdominal. A prevalência de dislipidemia e síndrome metabólica foi maior nos pacientes com intolerância à glicose e diabetes. Os pacientes com resistência insulínica, definida pelo HOMA-IR, tiveram maiores níveis de IL-6 e TNF- α e menor adiponectinemia. Nos testes de triagem, 42 sujeitos apresentaram desempenho abaixo do esperado para idade e escolaridade e destes 33 apresentaram alteração cognitiva. Não houve diferença estatística entre os pacientes com alteração cognitiva e os normais, em relação à resistência insulínica, adiponectina e marcadores inflamatórios. Pacientes com alteração cognitiva apresentaram significativamente menor funcionalidade, prejuízo na memória imediata e de evocação, no reconhecimento da lista de palavras e na memória lógica de Wescheler. **Conclusões:** Não observamos nos pacientes idosos diabéticos e com tolerância à glicose diminuída maior presença de alterações cognitivas em comparação aos normais. Pacientes diagnosticados com comprometimento cognitivo leve e demência não apresentaram diferenças dos normais em relação à presença da resistência insulínica, síndrome metabólica e marcadores inflamatórios.

Descritores: Demência, *Diabetes Mellitus*, Intolerância à glicose, resistência a insulina, inflamação, adiponectina, idosos.

SUMMARY

Salles, RFN. Association of dementia with impaired glucose tolerance and diabetes mellitus in function of insulin resistance and inflammatory markers in the elderly. (thesis) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

Introduction: Type 2 Diabetes (T2D) and dementia are highly prevalent diseases among the elderly population. Studies have been evincing that type 2 diabetes are associated with cognitive impairment and also shows a high risk for vascular dementia and for Alzheimer's disease. Studies suggest that elderly people with impaired glucose tolerance (IGT) present cognitive loss, and the hyperinsulinemia seems to explain the cognitive deficit in those patients. **Objective:** To evaluate the presence of cognitive alterations compared to the normal and a possible association of insulin resistance (IR), metabolic syndrome (MS), inflammatory markers and adiponectin in T2D elderly and IGT; to diagnose dementia among patients with cognitive alteration by neuropsychological examination. **Patient and Methods:** 140 patients with ages between 65 and 86 years were studied – 107 of whom were women – and classified in 3 groups according to GTT: Normal glucose tolerance (NGT), IGT and T2D. Anthropometric measurements and analyses of glucose and insulin, A1c, total cholesterol and fractions, adiponectin, TNF-alpha and IL-6, were performed in this patients. Cognitive function was measured by mini-mental state examination, clock drawing and verbal fluency test. The patients with cognitive impairment were submitted to neuropsychological battery. **Results:** The groups were comparable in relation to age, gender and level of education. We did not find statistical differences among the groups in relation to the presence of HA, BMI, waist and inflammatory markers. The presence of MS and IR was increased in the IGT and T2D groups. Patients with IR had high IL-6 and TNF- α and low adiponectin. In the neuropsychological battery, 42 subjects were below the expected for their age and level of education, and, of these, 33 presented cognitive alteration. There was not statistical significance among patients with cognitive deficit the presence of insulin resistance measured by HOMA-IR, adiponectin and inflammatory markers. Patients with cognitive impairment showed poorer performance in immediate and delayed recall of a word list, recognition test and Wescheler's memory logic. **Conclusion:** T2D and IGT were not associated with impaired cognitive function. No difference in insulin resistance, metabolic syndrome, and inflammatory markers has been seen between normal patients and patients with impairment cognitive.

Descriptors: Dementia, *Diabetes Mellitus*, impaired glucose tolerance, insulin resistance, inflammation, adiponectina, elderly.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1. Critérios diagnósticos de demência do DSM-IV, pela Associação Psiquiátrica Americana	3
Figura 1. Prevalência dos tipos mais freqüentes de demência	5
Figura 2. Clivagem da APP pelas α , β e γ -secretases	10
Figura 3. Locais de produção do β -amilóide a partir da APP	11
Figura 4. Efeitos patológicos do β -amilóide intraneural	12
Quadro 2. Critérios de diagnóstico da Doença de Alzheimer (NINCDS-ADRDA)	14
Figura 5. Potenciais mecanismos patofisiológicos relacionando as mudanças que o diabetes causa no cérebro e a demência	24
Figura 6. Enzima de degradação da insulina regulando níveis de insulina e β -amilóide	33
Figura 7. Papel da resistência insulínica periférica e dos neurônios na neurodegeneração	35
Figura 8. Conjuntos de microesferas coradas pela metodologia Luminex™	40
Figura 9. Metodologia Luminex [™]	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Associação dos gêneros segundo os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	51
Tabela 2. Comparação das idades entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	52
Tabela 3. Comparação da escolaridade entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	52
Tabelas 4 A. Comparações das mensurações do IMC entre os grupos para o total da amostra e por gêneros, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	53
Tabelas 4 B. Comparações das associações do diagnóstico do IMC entre os grupos para o total da amostra e por gêneros, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	54
Tabelas 5 A. Comparações das mensurações da cintura abdominal (CA) entre os grupos para o total da amostra e por gêneros, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	55
Tabelas 5 B. Comparações das associações do diagnóstico da cintura abdominal (CA) entre os grupos para o total da amostra e por gêneros, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	56
Tabela 6. Associação da presença de HAS entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	57
Tabela 7. Associação da presença de dislipidemia entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	57
Tabela 8. Associação da presença de síndrome metabólica entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	58
Tabela 9. Associação da presença de tabagismo entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	58
Tabela 10. Comparação dos valores da glicemia com 0 min, no teste oral de tolerância à glicose, entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	59

Tabela 11. Comparação dos valores da glicemia com 120 min, no teste oral de tolerância à glicose, entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	59
Tabela 12. Comparação dos valores da glicemia (mmol/L) entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	60
Tabela 13. Comparação dos valores da hemoglobina glicada entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	60
Tabela 14. Comparação dos valores da insulina entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	61
Tabela 15. Comparação dos valores do colesterol total entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	61
Tabela 16. Comparação dos valores do LDL-colesterol entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	61
Tabela 17. Comparação dos valores dos triglicérides entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	62
Tabelas 18. Comparação dos valores do HDL-colesterol entre os grupos, para o total da amostra e para os gêneros, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	62
Tabela 19. Comparação dos valores da adiponectina entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	63
Tabela 20. Comparação dos valores do IL-6 entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	64
Tabela 21. Comparação dos valores do TNF- α entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	64
Tabela 22. Comparação dos valores do HOMA-IR entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	65
Tabela 23. Comparação dos valores do HOMA β entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	66

Tabela 24. Associação da presença de Resistência insulínica definida pelo valor de corte do HOMA-IR entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	66
Tabela 25. Associação entre Síndrome metabólica e Resistência insulínica, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	67
Tabela 26. Comparação das variáveis Adiponectina ($\mu\text{g/mL}$), IL-6 (pg/mL) e TNF α (pg/mL) entre a presença de resistência insulínica, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	67
Tabela 27. Comparação entre os quartis da variável HOMA-IR com IMC, Cintura abdominal, Colesterol total, LDL, HDL, Triglicérides, Hemoglobina glicada, Insulina e Adiponectina, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	68
Tabelas 28. Comparação dos escores nos testes MEEM, FV e TR entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	69
Tabela 29. Correlação entre as variáveis HOMA-IR e MEEM, FV e TR, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	70
Tabela 30. Associação do desempenho Suspeito ou Normal, nos testes de triagem cognitiva, entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	70
Tabela 31. Associação dos diagnósticos Normal e CCL + Demência no exame neuropsicológico entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	71
Tabela 32. Comparação entre os diagnósticos cognitivos e as variáveis quantitativas: idade, escolaridade, IMC e cintura abdominal, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	72
Tabelas 33. Associações entre o diagnóstico cognitivo e as variáveis qualitativas: gênero, HAS, dislipidemia, tabagismo, síndrome metabólica, cintura abdominal e IMC, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	72
Tabela 34. Comparação entre o Diagnóstico cognitivo das variáveis Glicemia 0 min, Glicemia 120 min, Glicemia (mmol/L), Insulina, Hemoglobina glicada, Colesterol total, LDL, HDL, Triglicérides, Adiponectina, IL-6, TNF α , HOMA-IR e HOMA β , nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	75

Tabela 35. Comparação entre o Diagnóstico cognitivo das variáveis MEEM, FV e TR, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	76
Tabela 36. Comparação entre o Diagnóstico cognitivo e os Escores nos testes de avaliação neuropsicológica, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Desordens Mentais, quarta edição da Associação Psiquiátrica Americana
CID-10	Código Internacional de Doenças
DA	demência de Alzheimer
DV	demência vascular
SNC	sistema nervoso central
AIVD's	atividades instrumentais da vida diária
ABVD's	atividades básicas da vida diária
APP	proteína precursora do amilóide
APOE4	alelo ϵ 4 da apolipoproteína E
A β	β -amilóide
ACh	acetilcolina
ADAM	<i>a disintegrin and metalloproteinase</i>
BACE 1	<i>β-site APP-cleaving enzyme 1</i>
PS1	presenilina 1
PS2	presenilina 2
NMDA	N-methyl-D-aspartato
ROS	espécies reativas de oxigênio
GSK3	glicogênio-sintase-Kinase 3
NINCDS-ADRDA	The National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
MEEM	mini-exame do estado mental
TDR	teste do relógio
FV	fluência verbal
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
ML I	memória lógica da escala de Wescheler imediata
M II	memória lógica da escala de Wescheler tardia
CCL	comprometimento cognitivo leve

SM	síndrome metabólica
RI	resistência insulínica
TGA	tolerância glicose alterada
DM 2	<i>diabetes mellitus</i> tipo 2
HOMA-IR	<i>homeostasis model assessment</i>
TNF- α	fator de necrose tumoral
IL-6	interleucina-6
PAI-I	inibidor ativador de plasminogênio
PCR	proteína C reativa
NEFAs	ácidos graxos não esterificados
JAK	Janus-Kinase
IRS-1	substrato do receptor de insulina-1
PI-3 K	fosfatidilinositol-3 kinase
AKT	<i>antiapoptotic Kinase</i>
MAP K	<i>mitogen-activated protein Kinase</i>
HDL	<i>high density lipoprotein</i>
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
IMC	índice de massa corpórea
AGE's	produtos finais de glicação avançada
BHE	barreira hemato-encefálica
LCR	Líquido cefalorraquidiano
RNAm	ácido ribonucléico mensageiro
GABA	ácido gama-aminobutírico
LTP	potencial de longa ação
GLUT	proteína transportadora de glicose
GLUT 1,2,3,4,8	proteína transportadora de glicose isoformas 1,2,3,4,8
IDE	enzima de degradação da insulina
IGF-1	insulin-like growth factor I
TOTG	teste oral de tolerância à glicose
TGD	tolerância à glicose diminuída

TGN	tolerância à glicose normal
SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional do Ministério da Saúde
CA	cintura abdominal
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

SUMÁRIO

Resumo	
Summary	
Lista de Ilustrações	
Lista de Tabelas	
Lista de Abreviaturas e Siglas	
1. INTRODUÇÃO	01
1.1 Demência	01
1.1.1 Histórico	01
1.1.2 Tipos de Demências	02
1.1.3 Demência de Alzheimer.	06
1.1.3.1 Mecanismo patogênico: teoria do beta-amilóide e da proteína tau	09
1.1.3.2 Diagnóstico da DA: avaliação neuropsicológica	13
1.1.4 Comprometimento cognitivo leve	16
1.2 Diabetes, Síndrome Metabólica e Resistência Insulínica	18
1.3 Relação dos marcadores inflamatórios e adiponectina com a obesidade e resistência insulínica	20
1.4 <i>Diabetes Mellitus</i> e demência	22
1.5 Tolerância à glicose alterada e função cognitiva	24
1.6 Síndrome metabólica e demência	26
1.7 Ação da insulina no sistema nervoso central	27
1.8 Papel da resistência insulínica na fisiopatologia da demência de Alzheimer	28

1.8.1 Receptor de insulina e sua sinalização no SNC	28
1.8.2 Transportadores de glicose no sistema nervoso central	29
toria do Beta-amilóide e proteína Tau	
1.8.3 Modulação do amilóide cerebral pela insulina	31
1.8.4 Enzima de degradação da insulina regulando níveis de insulina e β -amilóide	32
1.8.5 Insulina, inflamação e demência de Alzheimer: “ciclo das citocinas”.	34
1.8.6 Papel da insulina na fosforilação da proteína tau	34
2. OBJETIVOS	36
3. PACIENTES E MÉTODOS	37
3.1 Pacientes	37
3.1.1 Seleção dos pacientes	37
3.1.2 Critérios de exclusão	38
3.2 Desenho do estudo	39
3.2.1 Análise Laboratorial	39
3.2.2 Avaliação da presença de síndrome metabólica e resistência insulínica	43
3.2.3 <i>Homeostasis Model Assessment</i> – HOMA	44
3.2.4 Testes de Triagem de avaliação Cognitiva.	45
3.2.4.1 Mini-exame do estado mental	45
3.2.4.2 Teste do Relógio	45
3.2.4.3 Teste de Fluência Verbal	46
3.2.5 Avaliação Neuropsicológica	46

3.2.5.1	Teste de extensão de dígitos em ordem direta e inversa (WAIS III)	47
3.2.5.2	Memória lógica imediata e tardia (WMS-R)	47
3.2.5.3	CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease)	48
3.2.6	Análise estatística	49
4.	RESULTADOS	51
4.1	Dados clínicos e antropométricos	51
4.2	Dados laboratoriais	59
4.3	Marcadores inflamatórios e adiponectina	63
4.4	Dados de associação da Resistência insulínica	65
4.5	Testes Cognitivos	69
4.6	Análise dos pacientes com alteração cognitiva	70
5.	DISCUSSÃO	77
6.	CONCLUSÕES	84
7.	REFERÊNCIAS	85
8.	ANEXOS	99

1. INTRODUÇÃO

1.1 Demências

1.1.1 Histórico

O conceito de demência vem sofrendo reformulações ao longo de sua história. Registros do uso do termo podem ser verificados desde a Idade Antiga com Lucretius e etimologicamente quer dizer “sem mente” (do latim *de* – ausente e *mentia* – mente), isto é, um estado no qual o indivíduo estaria ausente da própria razão, conceito este indistinguível do de alienação ou loucura ¹.

Foi Philippe Pinel (considerado o pai da Psiquiatria), no início do século XIX, quem resgatou o termo original com um significado mais específico, referindo-se à demência como “uma falha na associação de idéias levando a atividades sem propósitos, comportamento bizarro, emoções superficiais, perda de memória e a uma existência automática, não raciocinada”. Em 1880, surgiram as primeiras preocupações em tratar a demência não mais como uma entidade única ¹. A partir desta época, também passa a existir um crescente interesse em se diferenciar, através de técnicas histológicas, o envelhecimento normal do patológico, abrindo então caminho para o melhor conhecimento e classificação das demências. Ainda no final do século XIX, o distúrbio cognitivo fora eleito o marcador clínico da demência, isto porque, naquela época, a memória constituía a única função cognitiva que dispunha de formas objetivas e bem definidas de mensuração, facilitando assim sua documentação e diagnóstico ¹.

Em 1906, Alois Alzheimer relatou o caso da sua paciente, Auguste D., com 51

anos de idade e 5 anos de história progressiva de déficit cognitivo, alucinações, delírios e importante prejuízo na função social. Após sua morte, Alzheimer identificou no seu cérebro placas amilóides e emaranhados neurofibrilares. Alguns anos depois Kraepelin denominou a doença como Doença de Alzheimer e as lesões foram consideradas marcadores neuropatológicos desse tipo de demência ¹.

No final do século XIX e início do século XX criou-se o conceito atual de demência a partir dos estudos de grupos de médicos que se tornaram muito influentes na história da demência, entre eles Emil Kraepelin, Alois Alzheimer, Arnold Pick e Nissl ¹.

1.1.2 Tipos de Demências

O termo demência não descreve uma doença, mas sim uma síndrome, cujas características principais são: declínio de memória adquirido, declínio intelectual ou de outras funções cognitivas (quadro 1), mudanças no comportamento e personalidade, além de prejuízo no desempenho psicossocial ^{1,2}. Os sistemas classificatórios mais amplamente utilizados atualmente para o diagnóstico de demência são o do Manual Diagnóstico e Estatístico de Desordens Mentais, quarta edição (DSM-IV) da Associação Psiquiátrica Americana e o Código Internacional de Doenças (CID-10) (quadro 1) ¹.

Quadro 1. Critérios diagnósticos de demência do DSM-IV, pela Associação Psiquiátrica Americana

A – Redução da memória de curto prazo: incapacidade para aprender informações novas

Redução da memória de longo prazo: incapacidade de lembrar-se de informações pessoais passadas (fatos ocorridos, datas) e informações comuns a todos (presidente da república, datas memoráveis)

B – Pelo menos um dentre os seguintes:

1. Dificuldade de Abstração: incapacidade de identificar similaridades e diferenças entre palavras relacionadas, dificuldade para entender provérbios.
2. Dificuldade de Julgamento e crítica: incapacidade para lidar com problemas interpessoais, familiares e do trabalho (linguagem grosseira, brincadeiras inapropriadas, negligência da aparência e da higiene, desconsideração para com as regras convencionais de conduta social)
3. Outros déficits de funções cognitivas:
 - afasia (distúrbio de linguagem)
 - apraxia (distúrbio em executar atividades motoras, embora não haja déficit motor)
 - agnosia (distúrbio no reconhecimento de objetos, pessoas ou lugares)
4. Modificações da personalidade: a) alterações de traços pré-morbidos, ex. indivíduo ativo torna-se apático, pessoa meticulosa torna-se descuidada. b) acentuação de traços pré-morbidos: obsessivo-compulsivo, paranóide, histriônico.

C – Os distúrbios A e B interferem significativamente com a ocupação ou com as atividades sociais e os relacionamentos.

D – Os problemas não ocorrem exclusivamente durante o *delirium*

E – 1 ou 2:

1. Fator orgânico documentado.
2. Fator orgânico presumido. Na ausência de evidências documentadas, uma vez excluídas as doenças mentais não-orgânicas, ainda presume-se haver um fator etiológico orgânico.

Adaptado de Caixeta L. (2004)¹

Existem várias formas de classificar as demências. As demências podem ser classificadas quanto à gravidade: em leve, moderada e grave; quanto à idade de início: em demência de início precoce e de início tardio; quanto à região neuroanatômica comprometida e/ou padrão neuropsicológico: em demências corticais (ex. doença de Alzheimer, demência fronto-temporal), subcorticais (ex. algumas demências vasculares, doença de Huntington, demência na doença de Parkinson); quanto à possibilidade de reversão: demências irreversíveis (ex. doença de Alzheimer, demência na doença de Parkinson, demência por corpúsculos de Lewy) e potencialmente reversíveis (ex. hidrocefalia de pressão normal, associada a alguma infecção, por alterações metabólicas, carenciais) ^{1,2}.

A Demência de Alzheimer (DA) é a causa mais freqüente de demência em pessoas idosas, sendo responsável por 50 a 60% dos casos; a segunda forma de demência mais comum é a demência vascular (DV) chegando de 12 a 20% dos casos ^{1,2} (figura 1).

Durante décadas “arteriosclerose cerebral” esteve consagrado como o termo técnico para demência, inclusive com a designação “esclerosado” como referência ao paciente portador desta síndrome, até que se constatou como causa primordial das demências os processos degenerativos primários do SNC (principalmente a DA), desbancando, assim, os processos mórbidos vasculares cerebrais como causas titulares fisiopatológicas da síndrome demencial em geral. A DV se refere às síndromes demenciais que são secundárias a diferentes agravos da circulação sanguínea cerebral (acidente vascular encefálico, múltiplos infartos, infartos lacunares). Porém, revisão de diversas séries de autópsias mostrou que 60% a 90% dos casos de DA apresentavam doença cerebrovascular de grau variável. Embora lesões menores da substância branca sejam freqüentes em idosos e na DA, lesões

de grau leve a moderado (infartos lacunares, leucoencefalopatia) também foram encontradas em 30% dos casos de DA ³. Portanto, a DA é acompanhada frequentemente por doença cerebrovascular.

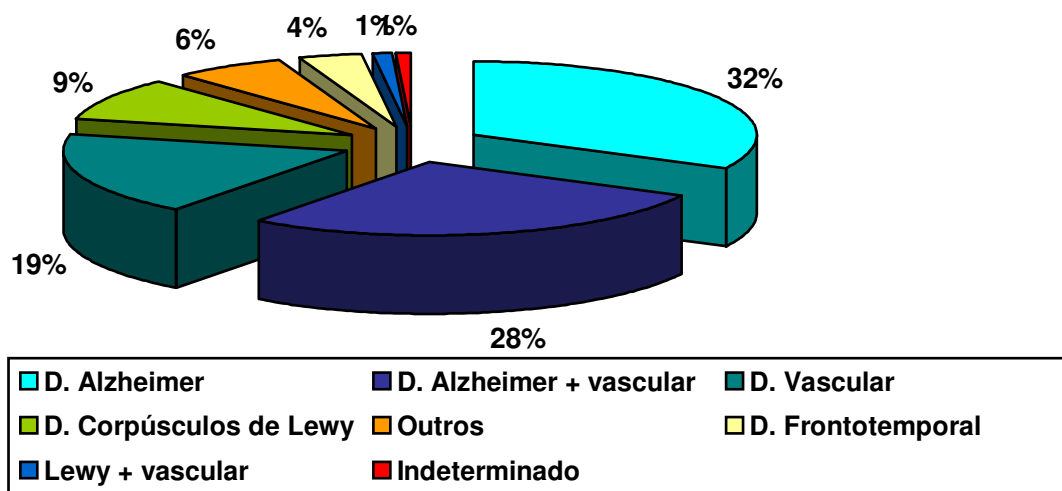


Figura 1. Prevalência dos tipos mais frequentes de demência.

Com o envelhecimento da população mundial, a incidência de demência assume proporções epidêmicas ^{4,5}, sendo que 4,6 milhões de pessoas desenvolvem a doença a cada ano. Em 2001, mais de 24 milhões de pessoas tinham demência no mundo, um número que se espera dobrar a cada 20 anos até chegarmos a aproximadamente 81 milhões em 2040 ^{4,5}.

A maioria das pessoas com demência vive em países em desenvolvimento. O aumento do número de casos em países desenvolvidos será de 100% entre 2001 e 2040, enquanto que nos países em desenvolvimento este aumento será de mais de 300%, principalmente na China, Índia e sul da Ásia ⁴.

As demências são um problema emergente de saúde pública entre os idosos, não só pela alta prevalência nesta faixa etária, mas por serem causas importantes de incapacidade e mortalidade. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a demência contribui com 11,2% de anos vividos com incapacidade em pessoas com mais de 60 anos, mais do que o acidente vascular encefálico (9,5%), doenças músculo-esqueléticas (8,9%), doença cardiovascular (5,0%) e todas as formas de câncer (2,4%)⁴.

1.1. 3 Demência de Alzheimer

A demência de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa, manifestada por deterioração da memória e mais uma função cognitiva, com prejuízo nas atividades da vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e distúrbios de comportamento^{5,6}. É uma doença progressiva e irreversível, de início insidioso e curso clínico variável.

A prevalência da DA aumenta com a idade, dobrando a cada cinco anos a partir dos 65 anos; acomete 6% da população acima de 65 anos e 15% da população com mais de 80 anos, chegando em torno de 40% em idosos com 90 a 95 anos^{5,6}. Estudos sugerem que a prevalência da DA em 2000 nos Estados Unidos da América foi de 4,5 milhões e a projeção para 2050 é de 13,2 milhões⁷. No Brasil, um estudo de referência realizado em Catanduva, cidade do interior de São Paulo, por Herrera e col⁸ revelou uma incidência de doença de Alzheimer, inclusive associada à doença vascular cerebral de 7,7 por 1000 pessoas por ano.

As características clínicas da demência de Alzheimer incluem déficit de memória, deterioração da linguagem e prejuízo visuoespacial precoce. Alterações

funcionais e de comportamento são também características da doença. Os pacientes podem evoluir com perdas nas atividades instrumentais da vida diária (AIVD's) como lidar com dinheiro, utilizar transporte público e até prejuízo nas atividades mais básicas da vida diária (ABVD'S) como tomar banho, utilizar o toalete, vestir-se e comer sozinho, o que ocorre em fases avançadas. Os comprometimentos motores e sensoriais, além de distúrbios de marcha são raros até as últimas fases da doença. Distúrbios de comportamento podem ocorrer no curso da doença; as mudanças de humor e apatia aparecem precocemente e se mantêm durante a sua evolução, já a psicose e agitação ocorrem em fases de moderada a grave da DA ^{5,6}.

A etiologia da DA não é totalmente conhecida, sendo considerada uma doença heterogênea e, provavelmente, multifatorial. Existem evidências de que 5% de todos os casos são geneticamente transmitidos por mutações nos genes da presenilina 1 e 2 do cromossomo 1 e 14, respectivamente, ou no gene da proteína precursora do amilóide (APP), localizada no cromossomo 21, todas essas mutações são caracterizadas por aumentar a produção do β -amilóide na DA de início precoce, isto é, de aparecimento antes do 65 anos de idade ^{5,9,10}. Em contraste, 95% dos casos são esporádicos. Há quatro fatores de risco bem definidos para DA: a idade, a presença do alelo ϵ 4 da apolipoproteína E (APOE4), principalmente na sua forma homozigótica, a história familiar e a síndrome de Down ¹¹. Mutações no gene da APOE4 ou no cromossomo 19 podem ser responsáveis por aumentar a gravidade dos casos geneticamente herdados, de início precoce, ou ser fator de risco para o aparecimento dos casos esporádicos da DA ⁹. Outros possíveis fatores de risco estão associados à DA, como fatores de risco para doença cardiovascular, baixa escolaridade e trauma de crânio ¹¹.

As lesões presentes no cérebro de pacientes que sofrem de demência, descritas por Alois Alzheimer, representam os marcadores neuropatológicos da DA, são elas: as placas senis, que consistem de agregados β -amilóide ($A\beta$) depositados no extracelular e os emaranhados neurofibrilares, que são alterações das neurofibrilas que ocorrem no intracelular, cujo componente maior é a proteína tau, uma proteína associada ao microtúbulo que dá sustentação ao citoesqueleto do neurônio^{5,11,12}. O mecanismo patogênico da DA, incluindo a amiloidopatia e tauopatia, envolve estruturas do lobo medial-temporal (córtex entorrinal, hipocampo, giro parahipocampal) em fases precoces da doença, com evidência de envolvimento cerebral mesmo antes dos primeiros sintomas clínicos serem identificados¹².

A degeneração progressiva dos neurônios e sinapses presente na DA está relacionada à diminuição de neurotransmissores, principalmente da acetilcolina (ACh) (“hipótese colinérgica”). A ACh é um importante neurotransmissor cerebral, envolvido na memória em determinadas regiões cerebrais, como hipocampo, córtex cerebral e amígdala e a sua síntese diminui precocemente na DA. É com base nestes dados que se realiza o único tratamento aprovado para DA, tratamento este apenas sintomático, através da utilização de drogas inibidoras da acetilcolinesterase, que é a enzima que promove a hidrólise da ACh, aumentando a sua concentração na fenda sináptica^{5,6}.

1.1.3.1 Mecanismo patogênico: teoria do beta-amilóide e da proteína tau

O β -amilóide é produzido a partir de uma sequência de clivagens da APP por um complexo de enzimas: α , β e γ -secretases. Foram identificadas três enzimas com atividade α -secretase: as da família ADAM, as metaloproteases, e a disintegrina; a β -secretase, conhecida como BACE 1, e mais um complexo de enzimas compostos de presenilina 1(PS1) e 2 (PS2) com atividade γ -secretase. A clivagem pode ser dividida em uma via amiloidogênica e uma via não-amilodogênica (figura 2) ^{5,12}.

Pela via não-amiloidogênica a APP é clivada pela α -secretase na posição 83 carboxi-terminal, produzindo uma grande amina, a sAPP α , que é secretada no extracelular. O fragmento C83 é retido na membrana e clivado pela γ -secretase, produzindo um fragmento curto. A clivagem da α -secretase ocorre dentro da região A β impedindo a formação do β -amilóide ^{5,12}.

A via amiloidogênica leva à formação do β -amilóide, sendo a proteólise inicial mediada pela β -secretase (BACE 1) na posição 99 carboxi-terminal. O fragmento C99 sofre nova clivagem pela γ -secretase, liberando o peptídeo intacto no extracelular. A variante A β_{42} é a mais hidrofóbica, sendo encontrada nas placas senis ¹².

Mutações em três genes – da APP, PS1 e PS2- são causas genéticas autossômicas dominantes da DA de início precoce ¹².

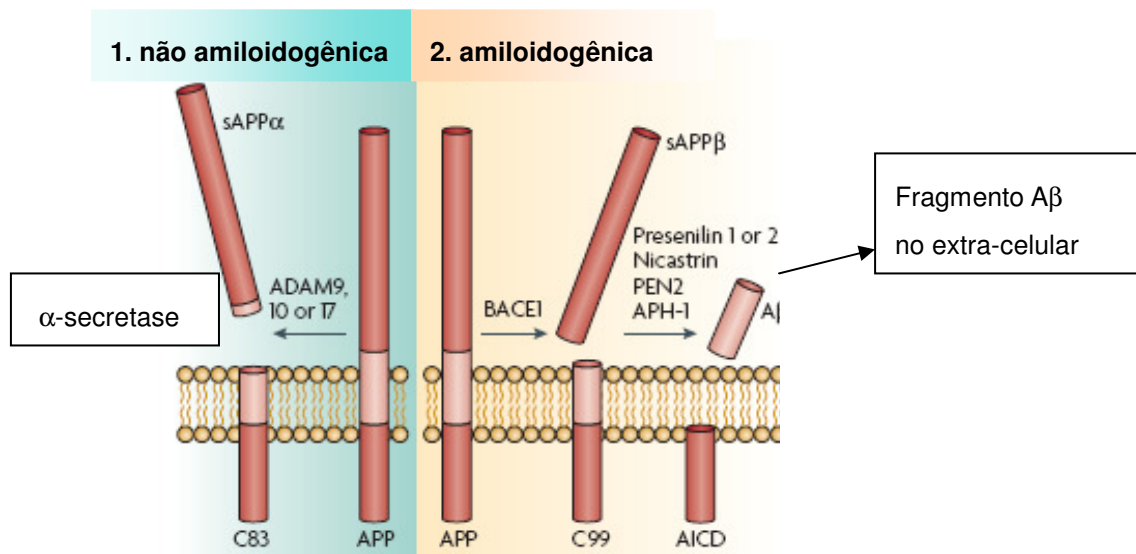


Figura 2. Clivagem da APP pelas α , β e γ -secretases. O β -amilóide é um peptídeo derivado da quebra da proteína precursora do amiloide (APP). O processo pode ocorrer por duas vias:

1- Via não-amiloidogênica: normalmente é a via preferencial. A APP sofre a primeira clivagem pela α -secretase (metaloprotease da família ADAM), dando origem a dois fragmentos, um curto (C83) e a sAPP α . A clivagem pela α -secretase ocorre dentro da região contendo o A β , o que impede a formação do β -amilóide. O fragmento C83 é, então, clivado pela γ -secretase.

2- Via amiloidogênica: APP sendo clivada pela β -secretase (BACE1), retendo um grande aminoácido (C99) na membrana, que detém o fragmento A β . A clivagem pela γ -secretase (pré-senilina 1 e 2) libera o A β intacto para o extra-celular ¹².

Recentes estudos sugerem que embora o β -amilóide se deposite no extracelular, levando ao desencadeamento da cascata inflamatória e formação das placas senis, ele pode ter seu início patogênico no intracelular. O acúmulo de β -amilóide intraneuronal pode ser o evento inicial e preceder a formação do depósito extracelular. Também tem sido demonstrado que o aumento dos níveis A β intraneuronal diminui o acúmulo de placas no extracelular. A APP localiza-se na membrana plasmática, mas pode também ser encontrada no complexo de Golgi, retículo endoplasmático, lisossoma e membrana mitocondrial, sendo que a produção do β -amilóide ocorre predominantemente na membrana plasmática (figura 3) ^{12,13}.

Foram também identificados receptores e transportadores A β na membrana plasmática (figura 3), de forma que parte do β -amilóide intracelular é derivado do extracelular. Estudos têm demonstrado que receptores da APOE, receptores de LDL, receptores nicotínicos e receptor NMDA modulariam a produção e reentrada do β -amilóide na célula. A grande questão é se o gradiente de β -amilóide intra e extracelular são distintos ou relacionados, e se existiriam em equilíbrio. Contudo, é claro que ambos contribuem para o declínio cognitivo ¹³.

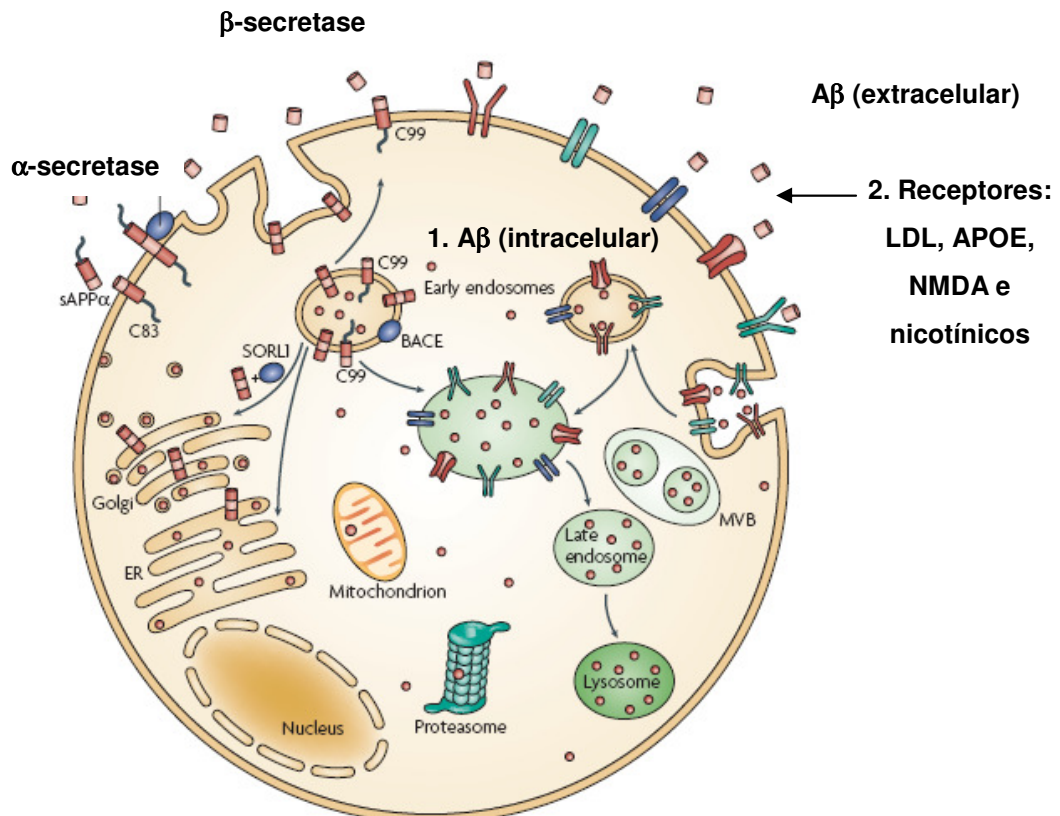


Figura 3. Locais de produção do β -amilóide a partir da proteína precursora do amilóide (APP).

1. A APP localiza-se predominantemente na membrana plasmática, mas pode também ser encontrada em organelas como complexo de Golgi, retículo endoplasmático, lisossoma e membrana mitocondrial, levando à produção do β -amilóide no intracelular, que é rapidamente expelido para fora da célula.

2. Receptores da APOE, receptores de LDL, receptores nicotínicos e receptor NMDA modulando a reentrada do β -amilóide para o intracelular ¹².

Evidências sugerem que o A β intracelular contribui patologicamente ativando a cascata inflamatória, facilitando o estresse oxidativo, desregulação do metabolismo do cálcio, a hiperfosforilação da proteína tau, alterando a função mitocondrial e levando a uma disfunção sináptica (figura 4) ^{12,14}.

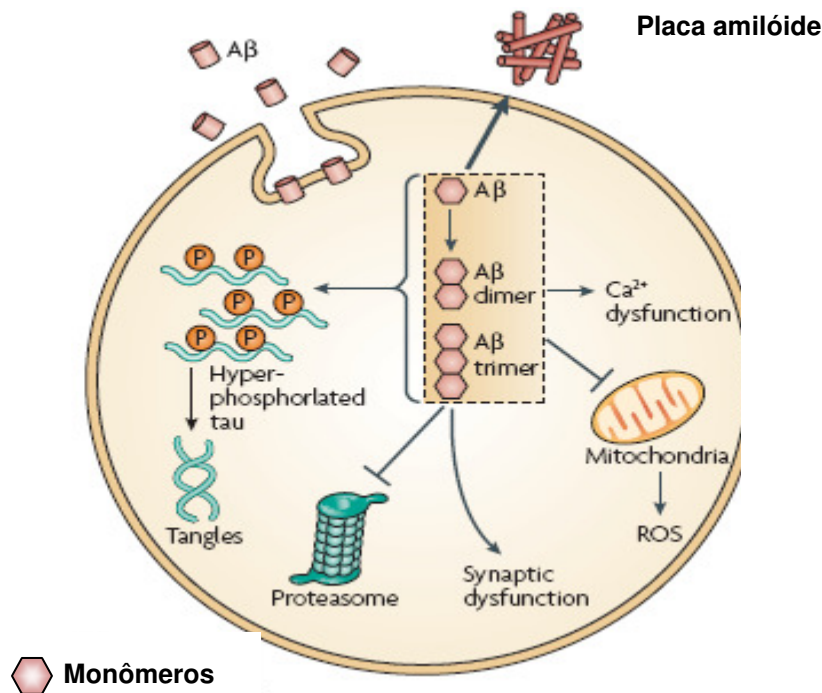


Figura 4. Efeitos patológicos do β -amilóide intraneural. O β -amilóide pode existir na forma de monômeros, que se agregam formando os oligômeros. Estes constituem a forma tóxica e, *in vivo*, favorecem a hiperfosforilação da proteína tau e conseqüente formação dos emaranhados neurofibrilares. Também levam à desregulação do metabolismo do cálcio, disfunção sináptica e disfunção mitocondrial, com formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) ¹².

Alguns autores suportam a idéia de que a disfunção na homeostase da tau seja o evento primário na DA. Uma das hipóteses dessa teoria seria a “hipótese da GSK3”. A enzima glicogênio-sintase-Kinase 3 (GSK3) é uma enzima importante na regulação do metabolismo da glicose através da ativação/inativação da glicogênio sintase. Existe sob duas isoformas: α e β . A GSK3 β é altamente expressada no SNC, e tem papel no metabolismo celular, incluindo fosforilação da tau ¹⁵.

Quando a GSK3 é fosforilada em tirosina ela é ativada. *In vivo*, a sua atividade é regulada principalmente pela ação da insulina. A sinalização da insulina, inativa a GSK3, portanto, em situações de resistência do receptor de insulina, ela passa a ser ativada. Na DA, a GSK3 tem sido encontrada num estado de hiperatividade, favorecendo a fosforilação da tau. Recentes estudos têm demonstrado que a GSK3 também regula o metabolismo da APP, conduzindo a clivagem amiloidogênica ¹⁵.

Assim, a principal hipótese da teoria β -amilóide como mecanismo patogênico da DA seria um desbalanço entre a produção e *clearance* do $A\beta$, levando ao acúmulo dessa substância a partir de oligômeros e agregação do $A\beta_{42}$ no cérebro e conseqüentemente desencadeando uma resposta inflamatória com ativação da micróglia e liberação de citocinas e proteínas de fase aguda ^{12,14}.

Indivíduos idosos normais podem apresentar depósitos de β -amilóide, que representam lesões imaturas e não induzem citotoxicidade. Em pacientes com DA não existe uma relação linear entre densidade das lesões (marcador neuropatológico) e prejuízo clínico (sintomas da DA) ¹³.

1.1.3.2 Diagnóstico da DA: avaliação neuropsicológica

O diagnóstico da demência do tipo Alzheimer é baseado nos critérios do NINCDS-ADRDA (The National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) ¹⁶ (quadro 2), sendo classificado como definitivo (diagnóstico clínico e confirmação histológica, o que não ocorreria *in vivo*), provável (síndrome clínica típica, sem confirmação histopatológica) ou possível (sintomas clínicos atípicos, mas sem alternativa

diagnóstica aparente e sem confirmação histopatológica) ¹⁶. A sensibilidade e especificidade desses critérios situam-se, respectivamente, em torno de 65% e 75% ¹⁷.

Quadro 2. Critérios de diagnóstico da Doença de Alzheimer (NINCDS-ADRDA)

Doença de Alzheimer provável

1. Início entre os 40 e os 90 anos de idade, mais freqüente depois dos 65 anos
2. Demência estabelecida pela história, documentada por um teste tipo MEEM e confirmada por testes neuropsicológicos:
 - Déficit de memória e mais uma outra área cognitiva
3. Deterioração progressiva da memória e outras funções cognitivas
4. Nível da consciência preservado
5. Ausência de outras doenças sistêmicas ou neurológicas que poderiam explicar os déficits progressivos

O diagnóstico é apoiado por:

1. Deterioração de funções cognitivas específicas: afasia, apraxia, agnosia
2. Incapacidade para desenvolver as atividades da vida diária e alterações comportamentais
3. História familiar, particularmente se confirmada neurologicamente
4. Resultados de laboratório: exames de líquido normal, eletroencefalograma normal ou com alterações inespecíficas, tomografia de crânio com evidência de atrofia

Doença de Alzheimer definitiva

1. Cumprir os critérios de doença de Alzheimer provável
2. Evidência histopatológica por biópsia ou necrópsia

Doença de Alzheimer possível

1. Demência sem causa aparente com variações no início ou progressão quando comparada com a DA típica
2. Demência na presença de doenças neurológicas, psiquiátricas ou sistêmicas que podem causar uma demência, mas não é considerada a causa da mesma
3. Déficit progressivo único na ausência de uma causa identificável

Adaptado de Caixeta L. (2004)¹

Segundo recomendações do Departamento Científico de Neurologia cognitiva e do envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia, o diagnóstico da DA provável deve ser estabelecido por exame clínico, documentado pelo MEEM (mini-exame do estado mental) ou exames similares, podendo ser completado por testes de função executiva e confirmado por avaliação neuropsicológica, havendo a necessidade de déficit progressivo de memória e de pelo menos uma outra função cognitiva ¹⁷. As seguintes funções cognitivas podem estar comprometidas no paciente com DA e devem se avaliadas: memória, atenção, linguagem, função executiva, habilidades construtivas, conceituação, abstração e praxias.

O MEEM é o teste neuropsicológico de rastreio mais utilizado no mundo para o diagnóstico de DA ^{18,19}. Embora não substitua uma avaliação completa, baixos escores também podem se observados em outras situações, como *delirium* e depressão. Ele é utilizado como instrumento diagnóstico em pessoas com déficit cognitivo inicial ^{18,19}.

Entre os testes de avaliação de funcionamento executivo, os mais utilizados são o teste do desenho do relógio (TDR) e de fluência verbal (FV). As funções executivas designam um conjunto de capacidades cognitivas necessárias ao planejamento, organização sequencial de uma ação, incluindo a iniciativa, e decisões para a execução da tarefa. Está relacionada aos lobos frontais, mais precisamente às regiões pré-frontais. Déficits executivos são frequentemente observados na DA, já em fases iniciais. O TDR avalia também a função visuoespacial ¹⁷.

A avaliação neuropsicológica através da bateria CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*) tem uma série de vantagens na avaliação das funções cognitivas, sendo mais ampla que um teste de rastreio, além

de ser um instrumento capaz de detectar demência em fase inicial ²⁰.

A presença de comprometimento da memória é essencial para o diagnóstico de demência de Alzheimer. Testes de recordação tardia apresentam elevada acurácia na DA, como por exemplo, o teste da lista de palavras da bateria CERAD. Outro teste de recordação tardia é o da memória lógica (ML I e II) da escala de memória de Wescheler que se inclui entre os mais eficazes, devendo ser aplicado por profissional capacitado e incluído na avaliação neuropsicológica ^{17,21}.

Alterações globais do sistema atencional não costumam ocorrer na DA e a sua identificação pode apontar para outro diagnóstico, especialmente *delirium*. Entretanto, a atenção pode se alterar, fato que pode ser responsável por parte das alterações funcionais que ocorrem na doença. Testes de atenção úteis na DA incluem o teste de extensão de dígitos ¹⁷.

Em seus estágios iniciais, a DA pode-se acompanhar também de alterações de linguagem, como problemas semântico-lexicais e semântico-discursivos, ou seja, o sujeito esquece ou troca palavras, mostrando linguagem elíptica com empobrecimento do vocabulário, parafasias (trocas de fonemas ou de palavras ao se expressar) e com a percepção dos seus erros. Recomenda-se para avaliação prática o teste de nomeação de Boston do CERAD ^{17,21}.

1.1.4. Comprometimento cognitivo leve

O termo comprometimento cognitivo leve (CCL) é geralmente utilizado para se referir a um estado de transição entre a função cognitiva normal e a demência de Alzheimer ^{22,23}. Alguns estudos têm sugerido que pacientes com CCL apresentam piora cognitiva mais rápida do que a população normal, com risco aumentado de

desenvolver demência de Alzheimer; porém, outros autores consideram o CCL já como DA incipiente ou fase prodrômica da DA. Em contraste, indivíduos com CCL podem se manter estáveis por anos, enquanto outros voltam à normalidade, o que dificulta a diferenciação destes indivíduos com idosos normais e conseqüentemente torna esta distinção ainda mais importante ²³.

A taxa de conversão de CCL para DA é de 12% a 20% por ano, enquanto indivíduos normais que foram acompanhados por 10 anos apresentaram taxa de conversão de 1% a 2% ano ^{16,22,23}. Sabe-se que o CCL pode ter múltiplas etiologias, como processos neurodegenerativos, isquemia cerebral, trauma, condições orgânicas e doenças psiquiátricas como depressão ou estresse intenso (*burn out*). Talvez a etiologia do CCL seja o fator fundamental na conversão, estabilização ou melhora cognitiva ²³.

A necessidade emergente de critérios que identifiquem a demência de Alzheimer tem sido de grande interesse para a caracterização da doença em seu estágio mais precoce, sendo importante também nessa condição o diagnóstico diferencial com comprometimento cognitivo leve e envelhecimento normal.

1.2 Diabetes, Síndrome Metabólica e Resistência Insulínica

O *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM 2), assim como a demência, é uma doença crônica degenerativa, com aumento considerável na prevalência mundial nos últimos anos, sendo um grande fator de risco de morte e de numerosas complicações não fatais ²⁴.

Estudos epidemiológicos demonstram um aumento consistente da incidência e prevalência de diabetes no idoso. A prevalência de DM 2 na população dos Estados Unidos da América com mais de 75 anos é de 20%, na população brasileira é de 7,4%, entretanto, na faixa etária entre 60 e 69 anos, é de 17,4%, cerca de seis vezes mais do que a prevalência na população entre 30 e 39 anos ²⁵.

No processo de envelhecimento normal, contribuem para um prejuízo no metabolismo da glicose a menor secreção de insulina mediada pela glicose, déficit na supressão da produção hepática de glicose e menor captação da glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo, mediado pela insulina ^{25,26}.

Indivíduos idosos têm maior intolerância à glicose e resistência insulínica que indivíduos jovens, e muitos deles desenvolvem DM 2. Existe, contudo, uma controvérsia se seria devido uma disfunção da célula beta por consequência “biológica da idade” com menor secreção de insulina, ou devido a vários fatores, como aumento da adiposidade e alteração na sua distribuição, diminuição de massa magra e composição muscular anormal, inatividade física, que contribuiriam para diminuir a sensibilidade à insulina. O DM 2 em idosos também está associado à maior ingestão de carboidratos e uso de drogas diabetogênicas ²⁵⁻²⁸.

A resistência insulínica e o DM 2 estão associados a um grupo de anormalidades metabólicas a qual foi denominado síndrome metabólica (SM) ²⁹.

Componentes da SM constituem fatores de risco para o desenvolvimento de DM 2 e doenças cardiovasculares ³⁰.

A síndrome metabólica, que é caracterizada por RI, pode contribuir para acelerar a perda da função de célula beta em indivíduos com predisposição genética para o DM 2, devido a hiperinsulinemia compensatória. Quando a célula beta é submetida a uma hiperfunção crônica, por um aumento da necessidade metabólica, ocorre apoptose e conseqüente perda da função ³¹. Outros fatores que contribuem para diminuição da função da célula beta são: lipotoxicidade, por aumento de ácidos graxos livres para o interior da célula beta; glicotoxicidade; inflamação e o depósito de amilóide nas Ilhotas pancreáticas. Além disso, a RI está associada a fatores de risco de doença cardiovascular, como dislipidemia, estado pró-coagulação, disfunção endotelial e inflamação ³¹.

Estudo feito por Isomaa e col, em 2001, evidenciou que pacientes com tolerância à glicose alterada (TGA) e DM 2 tiveram maior prevalência de resistência insulínica, definida pelo HOMA-IR, se comparado aos indivíduos normoglicêmicos; e que, os componentes da síndrome metabólica estão fortemente associados com resistência insulínica e, por isso, este estudo propôs uma nova denominação para “síndrome da resistência insulínica” ³².

1.3 Relação dos marcadores inflamatórios e adiponectina com a obesidade e resistência insulínica

Estudos recentes demonstram a importância do depósito de gordura ectópica como determinante da RI, particularmente o excesso de gordura abdominal localizado em dois compartimentos maiores: visceral e subcutâneo³³. A adiposidade abdominal está mais fortemente associada com DM 2, do que a obesidade total mensurada pelo índice de massa corpórea (IMC)³⁴.

O tecido adiposo, particularmente o tecido adiposo branco, está ativamente envolvido na regulação das funções endócrinas, parácrinas e autócrinas e, por isso, deixou de ser considerado um tecido passivo responsável em estocar o excesso de energia na forma de gordura para ser um órgão endócrino^{35,36}.

A associação entre obesidade, resistência insulínica e o DM 2 tornou-se ainda mais clara, a partir do descobrimento de múltiplos produtos produzidos pelos adipócitos, conhecidos como adipocitoquinas, entre elas: citocinas inflamatórias (ex. TNF alfa, IL-6), inibidor ativador de plasminogênio (PAI-I), ácidos graxos não esterificados (NEFAs), leptina e adiponectina, sendo que alguns desses fatores podem ser diretamente aterogênicos³⁷⁻⁴⁰. Níveis aumentados de IL-6, leptina, PAI-I, TNF alfa e diminuídos de adiponectina têm sido associados a RI e DM 2⁴¹.

As citocinas são sintetizadas por células imunes e não imunes, com mediação intercelular para transmitir informações através de receptores ligantes. As citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, têm também importante ação no metabolismo dos lipídeos e da glicose^{37, 42}.

Estima-se que 30% da concentração de IL-6 circulante é originada do tecido adiposo, principalmente do tecido gorduroso visceral⁴³. A interação da IL-6 com o

seu receptor sinaliza uma proteína conhecida como JAK (Janus Kinase). Esta favorece o bloqueio da ação da insulina, fosforilando o substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1) em serina, de forma que o aumento de IL-6 pode estimular o receptor JAK e levar, conseqüentemente, ao aumento da resistência insulínica ³⁷.

Já o TNF- α é uma citocina produzida pelo macrófago e implicada nos distúrbios metabólicos da inflamação crônica e malignidade ³⁷.

A sinalização da insulina é mediada pela ação de duas cascatas: uma atua pela via da fosfatidilinositol-3 kinase (PI3 K) e outra atua pela via da MAP kinase. Quando o receptor de insulina, IRS-1, deixa de ser fosforilado em tirosina e passa a ser fosforilado em serina, deixa de ocorrer a sinalização da via da PI3-K, com conseqüente resistência insulínica. A ação biológica do TNF- α inclui indução da resistência insulínica, anorexia e perda de peso ⁴⁴. A RI é induzida através da fosforilação em serina do IRS-1, levando a uma inibição da atividade do receptor de insulina ⁴⁰ e também uma redução da expressão de proteínas envolvidas na ação da insulina, como PI3K, AKT e GLUT4, o que explicaria a resistência insulínica dos transportadores de glicose ⁴⁵.

A adiponectina é uma proteína secretada exclusivamente pelo tecido adiposo, principalmente subcutâneo e encontrada em altas concentrações na circulação periférica. O aumento de seus níveis plasmáticos está fortemente relacionado à melhor sensibilidade à insulina e baixas de suas concentrações são vistas em estados de resistência à insulina, como obesidade e DM 2, e também perfil lipídico desfavorável, aumentando o risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Sua produção é inibida pelo TNF- α e IL6, que são produzidos em maior quantidade pela gordura visceral, portanto, está diminuída nos pacientes com obesidade visceral. Atua melhorando a captação de glicose no músculo e diminuindo a produção

hepática de glicose, além de diminuir o TNF- α no endotélio e, conseqüentemente, o processo inflamatório e risco aterosclerótico ⁴⁷.

Trabalhos realizados com indivíduos diabéticos e com portadores de tolerância à glicose diminuída (TGD) evidenciaram que menores níveis de adiponectina estavam associados a menores níveis de HDL, e maior de IMC, triglicérides, PCR, PAI-I, de forma que a adiponectina pode estar associada não somente com níveis de lipoproteínas, mas também com marcadores inflamatórios ⁴⁸.

1.4 Diabetes Mellitus e Demência

O papel do DM 2 como fator de risco para o declínio cognitivo em idades mais avançadas tem recebido atenção nos últimos anos em decorrência da alta prevalência do diabetes em idosos.

Estudos têm evidenciado que o DM 2 está associado com perda cognitiva ^{49,50}. A doença vascular é um dos principais fatores de risco e tem uma associação bem estabelecida com comprometimento cognitivo e demência do tipo vascular (DV) ⁵⁰⁻⁵². O estudo longitudinal “Kungsholmen Project” evidenciou que o DM 2 aumenta o risco de demência, em particular DV, em pessoas idosas e este risco esteve especialmente elevado nos pacientes com hipertensão arterial e doença cardíaca ⁵³.

Há evidências não só de um elevado risco para DV, mas também para demência de Alzheimer (DA) em portadores de DM 2, com forte interação com outros fatores de risco como hipertensão arterial, dislipidemia, presença de síndrome metabólica, resistência insulínica, marcadores inflamatórios e presença

do alelo $\epsilon 4$ da APOE ⁵⁰.

O mecanismo patofisiológico do diabetes no declínio cognitivo englobaria fatores de risco vasculares, como alterações na microvasculatura, infartos cerebrais, e fatores não vasculares como a hiperglicemia crônica, levando à formação de produtos finais de glicação avançada (AGE's), e finalmente o papel da insulina no metabolismo do β -amilóide. Todos esses fatores parecem ter papel fisiopatológico na demência no portador de diabetes, mas qual desses mecanismos seria clinicamente relevante não é claro ^{50,54}.

Exames de imagem evidenciam mudanças estruturais no cérebro de pacientes diabéticos que têm sido consideradas reflexo de um processo acelerado de envelhecimento, como a presença de atrofia cortical e subcortical, além de lesões isquêmicas na substância branca periventricular ⁵⁵. Lesões cerebrovasculares presentes em pacientes diabéticos aumentam o risco de DV.

O DM 2 pode ser fator de risco de comprometimento cognitivo devido hiperglicemia crônica levando à formação das AGE'S. O acúmulo de AGE's tem sido implicado na patogênese da DA ⁵⁶. A formação de AGE's pode afetar a função neuronal através de vários mecanismos, incluindo alteração na função de proteínas importantes como a tubulina e a $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ e alteração vascular por disfunção endotelial ⁵⁵. O DM 2 está também associado com aumento do estresse oxidativo, que leva à morte celular mediado pelos radicais livres. O aumento dos níveis de proteínas oxidadas e a redução da atividade das enzimas antioxidantes têm sido bem demonstrados no cérebro de pacientes com Alzheimer ⁵⁵ (figura 5).

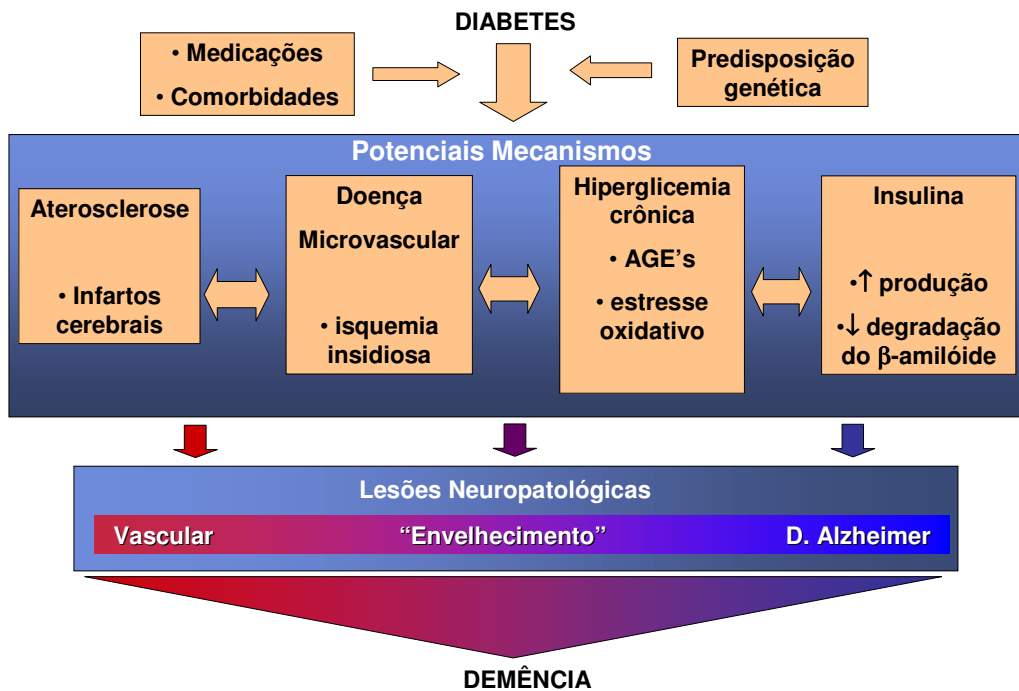


Figura 5. Potenciais mecanismos patofisiológicos relacionando as mudanças que o diabetes causa no cérebro e a demência. Diabetes é uma condição que está associada ao aumento do risco de aterosclerose e acidente vascular encefálico, levando a alterações tanto na macro quanto na microvasculatura. A toxicidade mediada pela glicose, com formação de produtos finais de glicação avançada (AGE's) e estresse oxidativo, pode também levar à doença microvascular e acelerar as mudanças que ocorrem com o envelhecimento. Adicionalmente, o diabetes e a resistência insulínica interferem no metabolismo amilóide favorecendo o desenvolvimento da demência de Alzheimer⁵⁴.

1.5 Tolerância à glicose alterada e função cognitiva

A função cognitiva parece estar prejudicada em diabéticos, no entanto, evidências de associação entre função cognitiva e tolerância à glicose diminuída (TGD) têm sido controversas. Estudo denominado “Rancho Bernardo Study”, realizado com pacientes idosos, não mostrou associação entre TGD ou diabetes e função cognitiva⁵⁷. Da mesma forma, o estudo de coorte “Whitehall II Study” que comparou o desempenho cognitivo de pacientes com diabetes, intolerância à glicose e normoglicemia, concluiu que somente o DM 2 está associado com déficit cognitivo. Ressalta-se, que este trabalho, porém, avaliou homens e mulheres de 44

a 68 anos, não tendo sido estudados os mais idosos ⁵⁸.

Ao contrário, o histórico estudo de coorte “Honolulu-Asia Aging Study” com homens nipoamericanos, evidenciou associação entre diabetes e TGD com DV, mas não com DA ⁵⁹. Em outra pesquisa, a idade, o grau de escolaridade e os componentes da síndrome metabólica foram fortemente preditores de pior desempenho no mini-exame do estado mental (MEEM); porém, após ajustes desses fatores, observou-se uma diminuição estatisticamente significativa nos escores do MEEM de pacientes com TGD, se comparado aos normoglicêmicos ⁶⁰. Já um estudo de seguimento com mulheres na pós-menopausa, denominado “More Trial”, mostrou um risco maior de 40% de portadoras de TGD e diabetes desenvolver perda cognitiva ⁶¹.

Estudos longitudinais revelaram associação entre diabetes *borderline* e DA, independentemente do risco desses pacientes desenvolverem DM 2 a longo prazo ⁶², provavelmente pela presença precoce da resistência insulínica e hiperinsulinemia nesses pacientes com pré-diabetes. Estes achados foram confirmados também no “Zutphen Elderly Study” realizado com 532 indivíduos não diabéticos, onde independentemente do fenótipo da apolipoproteína E4, a hiperinsulinemia esteve associada com aumento do risco da doença de Alzheimer ⁶³. Estudos sugerem que a hiperinsulinemia possa explicar o déficit cognitivo nesses pacientes ^{64,65}.

Stolk e col. ⁶⁶, ao avaliarem o papel da insulina na cognição, evidenciaram que o aumento da insulina sérica pode estar associado com déficit cognitivo e demência em mulheres idosas, provavelmente mais por efeito direto da insulina no cérebro, do que por aumentar os fatores de risco cardiovasculares.

1.6 Síndrome metabólica e demência

A SM e seus componentes podem mediar a relação entre diabetes e a piora da função cognitiva ⁶⁷. Estudo longitudinal publicado em 2005 mostrou que a presença de múltiplos fatores de risco cardiovascular, que compõem a SM, como hipertensão arterial sistêmica, DM 2, hipercolesterolemia e tabagismo, aumentaram em 20% a 40% o risco de desenvolver demência em relação ao grupo sem os fatores de risco ⁶⁷.

Recentemente, estudos têm mostrado que alguns fatores podem mediar diretamente o efeito do diabetes na piora cognitiva, incluindo, além dos previamente conhecidos como a hiperglicemia e a hiperinsulinemia, os marcadores inflamatórios ⁶⁸. O “Longitudinal Aging Study Amsterdam”, que avaliou a associação da SM e marcadores inflamatórios (IL-6 e PCR) com mudanças na cognição por meio do MEEM, confirmou os achados anteriores de que a SM contribui para perda cognitiva em idosos, mas primariamente naqueles com elevado nível de inflamação, sendo que o número de componentes da SM não afetou o risco de declínio cognitivo ⁶⁸. Foi demonstrado também, em outro trabalho ⁶⁹, que indivíduos com SM apresentaram pior desempenho cognitivo, sendo que a hiperglicemia foi o componente da SM que mais se associou com a piora cognitiva.

Assim, o aumento da resposta inflamatória tem sido associado com declínio cognitivo, podendo ter papel na patogênese da DA.

1.7 Ação da insulina no sistema nervoso central

A insulina é conhecida pela sua ação em tecidos periféricos, como adipócito, músculo e fígado regulando a homeostase da glicose.

Até recentemente achava-se que o cérebro era um órgão insensível à insulina. Sabe-se hoje que a insulina e seus receptores são encontrados no sistema nervoso central (SNC) e têm um papel na fisiologia cerebral. Assim, distúrbios na sinalização cerebral da insulina e na homeostase da glicose estão implicados em doenças cerebrais ⁷⁰. A insulina está, portanto, presente e ativa no SNC.

A insulina e os receptores de insulina são encontrados em regiões cerebrais específicas, onde existem evidências de participarem de uma variedade de funções relacionadas à essas regiões, através de diferentes mecanismos de ação, e não estão apenas relacionadas à regulação da glicose. Enquanto que a insulina e o receptor de insulina presentes no hipotálamo estão associados à regulação da fome e gasto energético, no hipocampo e no córtex cerebral estão envolvidos nas funções cognitivas, como aprendizado e memória ^{71,72}. Há evidências de que a insulina e a sinalização do receptor de insulina são ativadas precocemente na formação da memória e podem ter um papel na fixação da memória seletiva ⁷².

Estudos mostram que a infusão sistêmica de insulina, em condições de euglicemia, produz melhora significativa na memória verbal e atenção seletiva ⁷³. Da mesma forma, a administração sistêmica de insulina em condições de euglicemia ou hiperglicemia em pacientes com demência de Alzheimer, levou a um melhor desempenho da memória, contudo a hiperglicemia sozinha não mostrou esse efeito ⁷⁴.

Tem se sugerido que anormalidades na concentração da insulina no SNC e

na sinalização dos receptores de insulina contribuem na patofisiologia da doença de Alzheimer, por afetar o metabolismo do β -amilóide e da proteína tau, que são duas proteínas responsáveis pela formação das placas senis e emaranhados neurofibrilares respectivamente, marcadores neuropatológicos da demência de Alzheimer^{70,71}.

1.8 Papel da resistência insulínica na fisiopatologia da demência de Alzheimer

A insulina presente no SNC é essencialmente dependente da capacidade da insulina periférica atravessar a barreira hematoencefálica (BHE). Ela é transportada ativamente através de receptores presentes na BHE, por sistema de transporte saturável, e encontrada em níveis elevados no líquido cefalorraquidiano (LCR)⁷⁵. Pacientes com demência de Alzheimer têm baixos níveis de insulina no LCR, em contraste aos elevados níveis de insulina no plasma, o que sugere uma perda do transporte de insulina através da BHE. Nestes pacientes, a hiperinsulinemia sérica persistente induz contra-regulação com os receptores de insulina da BHE e reduz o transporte para o LCR, podendo resultar numa hipoinsulinemia no SNC⁷⁵,

1.8.1 Receptor de insulina e sua sinalização no SNC

O receptor de insulina presente no SNC é estruturalmente e funcionalmente diferente do receptor de insulina presente em tecido periférico⁷². Apresenta menor peso molecular nas subunidades α e β , resulta de *splicing* do RNAm do exon-11 e

apresenta diferenças na glicosilação do receptor ⁷⁷. Ao contrário do que ocorre no tecido periférico, o receptor de insulina presente no SNC não faz contra-regulação em resposta a uma prolongada exposição ou a altas concentrações de insulina.

Várias vias de sinalização da insulina têm sido identificadas no SNC. Os receptores de insulina têm papel na ação dos neurotransmissores, entre eles a acetilcolina, o que parece aumentar o aprendizado e memória ⁴⁰. Ao contrário, na DA ocorre diminuição da acetilcolina.

Durante o aprendizado a insulina se liga à subunidade- α do seu receptor e causa a ativação da atividade da tirosino-quinase da subunidade- β . O receptor de insulina ativado pode estar envolvido na formação da memória por vários mecanismos. Recentes estudos têm sugerido que a sinalização do receptor da insulina tem um papel importante na plasticidade sináptica pela modulação das atividades excitatórias e inibitórias dos receptores de glutamato (NMDA) e dos receptores GABA. A insulina recruta receptores de NMDA para a superfície da membrana, com conseqüente aumento do influxo do cálcio, modulando a memória através do potencial de longa ação (LTP). A sinalização dos receptores de insulina parece estar diminuída nos pacientes com DA, fato este, que é denominado “Estado de Resistência Insulínica Cerebral” ^{54,70,72,78,81}.

1.8.2 Transportadores de glicose no sistema nervoso central

A glicose é o maior nutriente e fonte de energia necessária para as células cerebrais com papel fundamental nas funções cognitivas, de forma que a sua entrada, transporte e utilização não dependem da insulina na maioria das regiões

cerebrais. A família das proteínas transportadoras de glicose (GLUT) é responsável pela entrada de glicose na célula. A expressão, regulação e atividade dos GLUT's têm papel essencial na homeostase neuronal, já que a glicose representa a energia necessária para o funcionamento cerebral ⁷⁸.

No SNC os GLUT's são expressos em células específicas e localizados em regiões específicas cerebrais. As isoformas não-dependentes de insulina, como as isoformas GLUT1 (expressa nos astrócitos e endotélio de microvasos cerebrais) e GLUT3 (expressa nos neurônios) parecem ser as responsáveis pela maior parte da glicose utilizada pelo cérebro ⁷⁸.

Outros GLUT's exibem localizações mais distintas, como GLUT 2 e 4, indicando que eles possam estar envolvidos em atividades especializadas no SNC. Os GLUT's 4 e 8, transportadores de glicose insulino-dependentes, são também expressos no cérebro e encontrados seletivamente em regiões cerebrais que têm importante papel na memória, como o hipocampo, significando que eles possam ter um papel na ação central da insulina ^{72,78}. Evidências indicam também que na DA ocorra uma diminuição da expressão de receptores de insulina e da sua sinalização, o que levaria à menor expressão de GLUT 4 e GLUT 8, modulando negativamente o metabolismo da glicose cerebral ^{40,72,78}.

Embora a insulina não exerça efeito direto no transporte cerebral de glicose, mediado pelas isoformas GLUT1 e GLUT3; ela pode exercer ação indireta nessas isoformas, via hiperglicemia induzida pela resistência insulínica. Em vários estudos, a hiperglicemia diminui o transporte de glicose pela BHE, em consequência a uma contra-regulação dos transportadores GLUT1. Estes achados sugerem que efeitos da insulina no cérebro podem ser mediados indiretamente, por exemplo, pela hiperglicemia, enquanto áreas seletivas cerebrais podem ser diretamente atingidas

pela ação da insulina ⁷⁹.

Portanto, a melhora da memória pela ação da insulina não se faz somente pelo efeito no metabolismo da glicose, papel este principal que ela desempenha no tecido periférico.

1.8.3 Modulação do amilóide cerebral pela insulina

Aceita-se atualmente que a cascata de mecanismos patofisiológicos da demência de Alzheimer seja iniciada pelo acúmulo de placas β -amilóide no cérebro ⁸⁰.

A insulina tem potencial de regular os níveis de β -amilóide cerebral por duas vias diferentes. Uma ação direta da insulina na produção do β -amilóide tem sido descrita em cultura de neurônios ⁸¹. Desta forma, a insulina modularia a APP estimulando a liberação neuronal do β -amilóide do intracelular para o extracelular e, ao mesmo tempo, contribuiria com o acúmulo extraneuronal do β -amilóide por competir com a enzima de degradação da insulina (IDE) ⁸¹.

O β -amilóide é derivado da APP e, depois de secretado para o espaço extracelular, pode-se agregar com outras proteínas formando as placas senis. A insulina regula a APP na produção do β -amilóide. O excesso de β -amilóide é eliminado por uma proteína mediadora do receptor de LDL por meio de endocitose e também pela ação da IDE; portanto, níveis ótimos de insulina no cérebro promovem fisiologicamente a depuração do β -amilóide pela ação da IDE ^{54,71,82}. Achados sugerem que a IDE possa ter um papel crítico na depuração do β -amilóide no cérebro.

1.8.4 Enzima de degradação da insulina regulando níveis de insulina e β -amilóide

A IDE foi mapeada no cromossomo 10, é uma metaloprotease expressa diferentemente em vários tecidos, sendo responsável por degradar grupos de substratos como a insulina, peptídeo atrial natriurético, IGF-1, entre outros ⁸³.

A IDE é considerada a maior enzima responsável pela degradação da insulina *in vitro*. Também tem importante papel na degradação do β -amilóide em culturas de neurônios e micróglia. Evidências demonstram que o β -amilóide formado é rapidamente degradado no cérebro, sugerindo que a IDE tenha um importante papel na regulação dos níveis cerebrais desse peptídeo ⁸³. A hipofunção da IDE *in vivo* aumenta significativamente o acúmulo de β -amilóide cerebral ⁸³. Estudos recentes demonstraram que uma fração da IDE presente no citosol da célula também degrada a APP na região intracelular, de forma que a hipofunção da IDE também contribuiria para aumentar a produção do β -amilóide ⁸³. A diminuição da atividade da IDE, dos seus níveis e do RNAm têm sido observada no tecido cerebral de pacientes com doença de Alzheimer ^{54,83}.

Estudos demonstram redução da expressão da IDE em pacientes com demência de Alzheimer na presença da APOE-4 ⁸⁴. Pacientes com DA sem o alelo da APOE4 podem ter níveis normais da IDE e aumento dos níveis de insulina por redução da sensibilidade à insulina, enquanto que pacientes com o alelo APOE4 podem ter níveis diminuídos de IDE e normais de insulina. Conseqüentemente, a combinação da redução de IDE devido a hiperinsulinemia com a diminuição da sua expressão devido a presença da APOE4 pode aumentar o risco de desenvolvimento de DA ⁸⁰.

Segundo Farris e col.⁸³, duas hipóteses poderiam explicar a associação entre DM 2, hiperinsulinemia e DA. Na primeira hipótese, a diminuição geneticamente determinada da função da IDE, em pacientes com DA e DM, poderia aumentar o risco dessas condições e ser o evento inicial. E na segunda, a hiperinsulinemia crônica, causada por disfunção da IDE ou por outro mecanismo como a resistência do receptor de insulina, poderia causar um aumento competitivo do β A pelo substrato da IDE, com diminuição da degradação e conseqüente acúmulo do β A (figura 6).

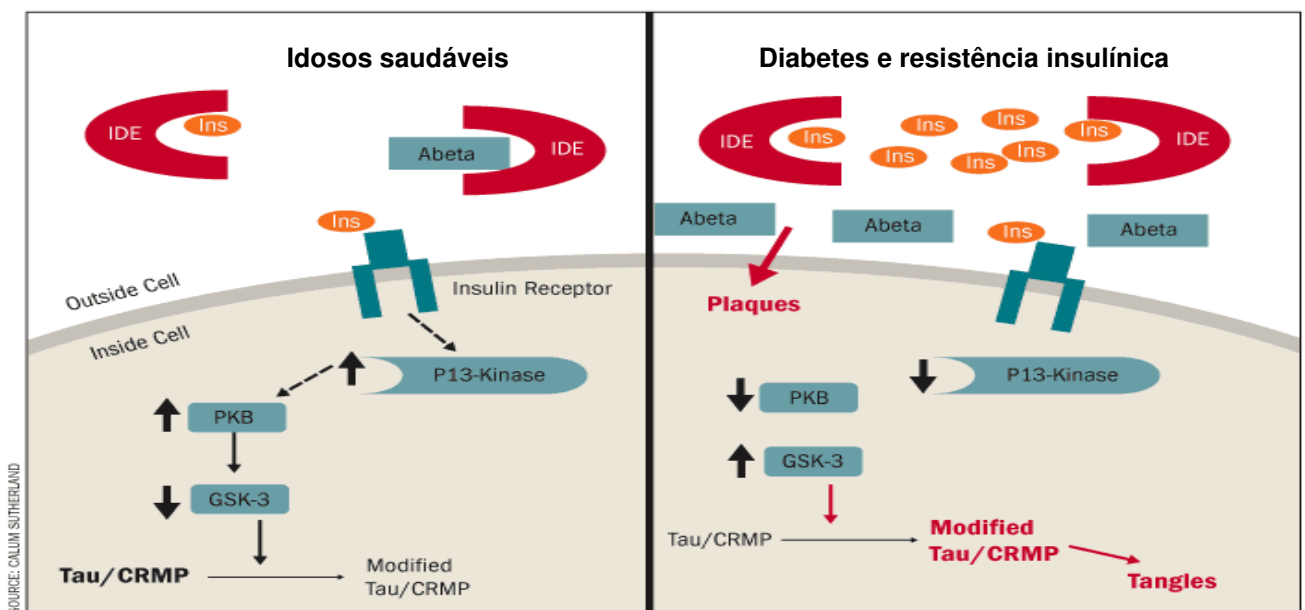


Figura 6. Enzima de degradação da insulina (IDE) regulando níveis de insulina e β -amilóide (Abeta). Em idosos saudáveis, a IDE é responsável por degradar a insulina e a substância β -amilóide. A insulina presente fora da célula nervosa se liga ao seu receptor e dá origem à sinalização insulínica, com aumento da P13-kinase e conseqüente diminuição da GSK3. Em pacientes com diabetes e resistência insulínica, ocorre uma resistência no receptor de insulina presente no SNC, de forma que a insulina se acumula fora da célula nervosa, competindo com o β -amilóide na depuração pela IDE. O excesso de β -amilóide dá origem às placas senis e induz, dentro da célula, a fosforilação da proteína tau, e conseqüente formação dos emaranhados neurofibrilares.

1.8.5 Insulina, inflamação e demência de Alzheimer: “ciclo das citocinas”

Periféricamente, a insulina modula muitos aspectos da resposta inflamatória. Em níveis mais baixos, a insulina pode exercer efeito antiinflamatório. Contudo, em estados de hiperinsulinemia crônica, a insulina pode exarcebar respostas inflamatórias e aumentar marcadores de estresse oxidativo. Condições de resistência insulínica e hiperinsulinemia estão associadas com elevação de marcadores inflamatórios e aumento do risco de DA ⁷¹. Estes pacientes apresentam concentrações elevadas de IL-6 e TNF- α no cérebro e LCR ⁸⁵.

A presença do β -amilóide no SNC aumenta a resposta inflamatória local levando à formação de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF α), citocinas estas que aumentam o processo enzimático da APP e, conseqüentemente, aumentam a produção do β -amilóide, o que é conhecido como ciclo das citocinas ^{71,82}.

1.8.6 Papel da insulina na fosforilação da proteína tau

A proteína tau está associada à estabilização dos microtúbulos que formam o citoesqueleto dos neurônios. A insulina se ligando ao seu receptor controla a formação de ATP, o metabolismo da APP, incluindo a formação do β -amilóide, e a formação da proteína-tau fosforilada. A fosforilação da tau é regulada por uma série de proteino-kinases. A permanente formação do β -amilóide inibe a ligação da insulina na sub-unidade α do receptor de insulina resultando numa disfunção do receptor, de forma que a ativação da PI3-kinase está diminuída, bem como da atividade da proteino-kinase B. Como conseqüência há um aumento da atividade da

GSK-3 com hiperfosforilação da tau ⁸⁶ .

Portanto, o conceito de “estado de resistência insulínica cerebral” e patologia amilóide induzida pela insulina são uma atrativa explicação para explicar alguns efeitos do DM 2 no cérebro ^{54,71,82}. As alterações no metabolismo periférico da insulina e glicose podem afetar o metabolismo do β -amilóide por alterações na concentração da insulina cerebral e no receptor de insulina (figura 7).

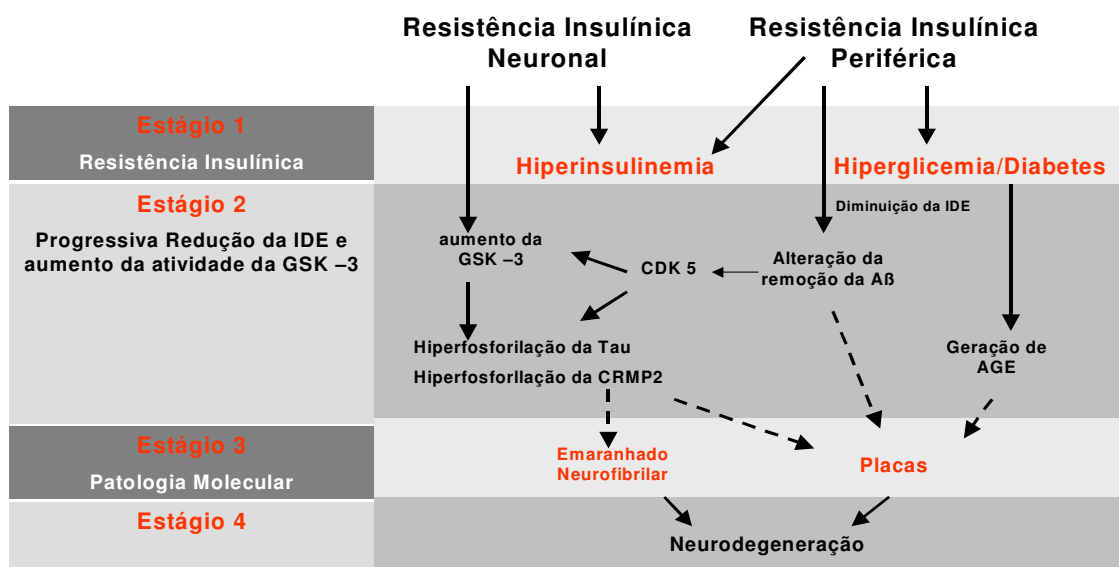


Figura 7. Papel da resistência insulínica periférica e dos neurônios na neurodegeneração.

Estágio 1. A resistência insulínica presente no tecido periférico e nos neurônios leva a um estado de hiperinsulinemia crônica e periféricamente evolui para hiperglicemia e diabetes. Estágio 2. No cérebro, induz uma diminuição da atividade da IDE (enzima de degradação da insulina), consequentemente com menor depuração do β -amilóide e seu acúmulo levando à formação da placa senil. O β -amilóide também é responsável por aumentar a atividade da GSK-3, induzindo a fosforilação da proteína tau e formação dos emaranhados neurofibrilares. A tau fosforilada e a formação de AGE (proteína de glicação avançada) a partir da hiperglicemia crônica também participam na formação das placas senis. Estágio 3. A presença de placas β -amilóide e emaranhados neurofibrilares desencadeiam o processo neurodegenerativo (Estágio 4).

2. OBJETIVOS

- Investigar a presença de alteração cognitiva na população de idosos com *diabetes mellitus* tipo 2 e tolerância à glicose alterada.
- Avaliar se há associação das alterações cognitivas com resistência insulínica, com a hiperinsulinemia ou outras variáveis da síndrome metabólica.
- Avaliar se há associação das alterações cognitivas com marcadores inflamatórios e adiponectina.
- Diagnosticar entre os pacientes com alteração cognitiva aqueles com diagnóstico de demência, através da avaliação neuropsicológica.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. Pacientes

Foram estudados 140 pacientes entre 65 anos e 86 anos de idade, de ambos os sexos, em acompanhamento no ambulatório da Clínica Geronto-Geriátrica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM), nos anos de 2007 a 2008 que concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPESQ) - protocolo de pesquisa: 0245/07; pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (CEP) - protocolo: 90/2007 e apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) - protocolo: 07/52487-0.

3.1.1 Seleção dos pacientes

Inicialmente o estudo contou com 150 pacientes, dos quais 10 (6,67%) foram posteriormente excluídos por descontinuidade no seguimento ambulatorial ou por não concordarem em dar continuidade ao estudo.

Dos cento e quarenta idosos que participaram da pesquisa, trinta e quatro eram portadores de *diabetes mellitus* e por isso não realizaram o teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Cento e seis, sem diagnóstico prévio de diabetes,

foram submetidos ao TOTG e classificados em três grupos conforme os valores obtidos no TOTG de 120 minutos, de acordo com os critérios da “American Diabetes Association”, caracterizados a seguir:

Grupo TGN: 52 pacientes com tolerância à glicose normal, ou seja, com TOTG de 120 minutos menor que 140 mg/dl;

Grupo TGA: 42 portadores de tolerância à glicose alterada, isto é, com TOTG de 120 minutos entre 140 e 199 mg/dl;

Grupo DM: 46 pacientes portadores de *diabetes mellitus* tipo 2. Sendo 34 com diagnóstico prévio de DM 2 e com menos de 10 anos de doença, em tratamento com dieta, medicação oral ou insulina. Neste grupo, 12 pacientes tiveram diagnóstico de DM 2 pelo TOTG igual ou maior que 200 mg/dl em 120 minutos.

3.1.2 Critérios de exclusão dos pacientes

Foram excluídos do estudo pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 com complicações graves, como nefropatia diabética, neuropatia diabética, doença vascular periférica, doença cardiovascular, acidente vascular encefálico; triglicérides maior que 600 mg/dl; colesterol total maior que 350 mg/dl; idosos com impossibilidade de locomoção e com diagnósticos estabelecidos de síndrome demencial e depressão maior (DSM-IV).

3.2 Desenho do estudo

Os pacientes foram entrevistados e interrogados quanto à presença de doenças, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, quanto ao histórico de tabagismo.

Após realização do TOTG todos os pacientes foram encaminhados para análise laboratorial; avaliação de dados antropométricos e submetidos a testes de avaliação cognitiva, incluindo mini-exame do estado mental (MEEM), fluência verbal (FV) e teste do desenho do relógio (TDR). Os pacientes que apresentaram desempenho abaixo da média para idade e escolaridade em um destes testes foram encaminhados para avaliação neuropsicológica, necessária para elucidar o diagnóstico de demência.

3.2.1 Análise laboratorial

Os pacientes foram agendados para coleta única de sangue periférico no Laboratório de Análises Clínicas do HSPM, após jejum de 12 horas. Foi coletado sangue para dosagem dos níveis de glicemia de jejum, colesterol total, triglicérides, LDL-c e HDL-c; análises estas realizadas pelo laboratório do HSPM por se tratar de exames de rotina.

Também foi coletado sangue em tubo BD Vacutainer® – PPT, tubo preparador de plasma (EDTA K2) para dosagem da adiponectina, marcadores inflamatórios (IL-6 e TNF- α) e insulina basal. Este material foi centrifugado a 3000

rpm por 15 minutos, em centrífuga da marca Beckman CS-6, e congelado em *freezer*, mantido a uma temperatura de -20 a -40°C. O material foi encaminhado a um laboratório particular, em duas remessas com 75 amostras, para dosagem sanguínea com financiamento de auxílio à pesquisa pela FAPESP. Os níveis de adiponectina (painel A, Lincoplex Kit HADK1-61K-A, Linco Research –St Charles, Missouri– USA)⁸⁷, IL-6, TNF-alfa e insulina (painel B, Lincoplex Kit HADK2-61K-B Linco Research – St Charles, Missouri – USA)⁸⁸ foram determinados utilizando-se o Kit Lincoplex-Luminex®.

Metodologia Luminex:

A Tecnologia Luminex™ xMAP (MAP: Multiple Analyte Profiling, x: sua variável ex. citocinas) envolve um processo exclusivo que cora microesferas de látex com dois fluoróforos. Utilizando proporções precisas de dois fluoróforos, podem ser criados 100 conjuntos diferentes de microesferas – cada uma delas com uma assinatura baseada em “código de cores” e que podem ser identificadas pelo instrumento Luminex (figura 8).



Figura 8. Conjuntos de microesferas coradas pela metodologia Luminex™ .

Os kits LINCOpnex™ utilizam estas microesferas como base do imunoensaio. Os ensaios se fundamentam na metodologia “sanduíche” convencional de dois sítios. Anticorpos de captura específicos para cada analito estão imobilizados às microesferas através de ligações covalentes não reversíveis (figura 9 A).

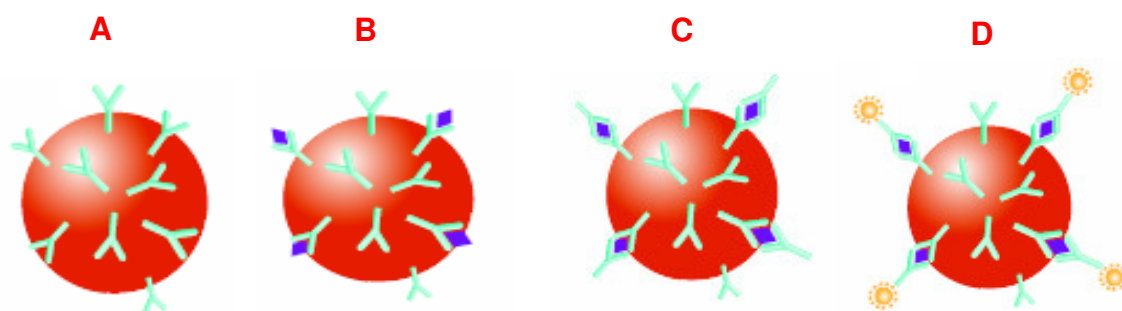


Figura 9. Metodologia Luminex™. A) Microesfera acoplada com anticorpo de captura específico. B) O anticorpo de captura se liga ao analito específico. C) O anticorpo de detecção biotilado se liga ao analito específico. D) Estreptavidina-ficoeritrina (SA-PE) se liga ao reporter biotilado e emite sinal fluorescente.

A próxima etapa é a adição do anticorpo de detecção biotilado. Depois que o analito (amostra) se liga aos anticorpos de captura localizados na superfície das microesferas (figura 9 B), a detecção final é feita através de um terceiro marcador fluorescente, ficoeritrina (PE) ligada ao anticorpo de detecção (figura 9 C e D).

O resultado final é um ensaio “sanduíche” realizado através de microesferas. O equipamento Luminex 100 movimenta estas esferas em fila única através de feixes de dois lasers diferentes em um citômetro de fluxo. O primeiro feixe de laser detecta (classifica) a microesfera (o código de cor para o ensaio) e o segundo laser quantifica o sinal de reporte em cada microesfera.

Dosagem adiponectina, TNF- α , insulina e IL 6: LINCOPLEX – Metodologia LUMINEX

Toda a preparação de amostras e reagentes foi seguida de acordo com as orientações do fabricante que constam em bula. As amostras de adiponectina foram diluídas a 1:400, e todas as amostras foram transferidas para a placa de filtro previamente umedecida juntamente com os padrões e as *beads*. Após Incubação *overnight* de 2–8°C, as placas foram lavadas e aspiradas por vácuo, e o coquetel de anticorpo de detecção foi adicionado em cada poço da placa e incubada por 30 minutos. Esta etapa foi seguida pela adição de Ficoeritrina-Streptavidina, a placa foi incubada por mais 30 minutos. Após esta etapa a placa foi aspirada por vácuo e lavada. Foi adicionado “Sheath Fluid” e a placa foi incubada por 5 minutos com agitação, a fim de resuspender as *beads*. A leitura foi realizada no equipamento LUMINEX^{87,88}.

A sensibilidade dos Kits para dosagem da adiponectina (painel A) foi de 145,5 pg/ml e acurácia de 98,9%; a sensibilidade da IL-6, TNF- α e insulina (painel B) foi de 1,6 pg/ml, 0,14 pg/ml e 50,9 pg/ml e acurácia de 93%, 98,6% e 116% respectivamente. O painel A e B apresentaram coeficiente de variação (CV) intra-ensaio de 1,4 a 7,9% e CV inter-ensaio < 21%. Os anticorpos utilizados no método são específicos e nenhuma reatividade cruzada no painel A e B foram observadas^{87, 88}.

A insulina dosada em pg/ml foi convertida para unidade de μ U/mL utilizando-se o seguinte fator de conversão, conforme orientação do produtor Millipore:

$$1 \mu\text{U/mL} = 6\text{pM} = 35 \text{ pg/mL}$$

3.2.2 Avaliação da presença de síndrome metabólica

Parâmetros antropométricos, como peso e altura foram mensurados e utilizados para cálculo do IMC (Kg/m^2)⁸⁹. Foram utilizados pontos de corte propostos para idosos e reconhecidos pela Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) do Ministério da Saúde, sendo considerados eutróficos valores entre 22 e 27 Kg/m^2 ^{90,91}. A tomada da circunferência da cintura abdominal (CA) em centímetros foi realizada com o paciente em pé, onde a fita foi posicionada ao redor da menor curvatura localizada entre a parte inferior das costelas e a crista íliaca⁸⁶. Os valores de referência da CA considerados como risco muito aumentado de complicações metabólicas relacionados com a obesidade são para homens ≥ 102 cm e para mulheres ≥ 88 cm conforme a OMS, 1998⁹¹.

Os pacientes foram classificados como portadores ou não da síndrome metabólica, seguindo definição conforme o National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) revisado (2004), que determina a presença de 3 dos 5 fatores: aumento da circunferência abdominal (≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres), hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl), HDL colesterol baixo (< 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres), Hipertensão arterial $\geq 130/85$ mg/dl ou tratamento para hipertensão) e glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl⁹².

3.2.3 Homeostasis Model Assessment - HOMA

A resistência insulínica foi definida pelo método de HOMA. O índice avalia a função da célula β pancreática (HOMA β) e a resistência à insulina (HOMA-IR) ⁹³. Ambos têm sido utilizados como um método prático que se baseia apenas nas concentrações plasmáticas de insulina e de glicose em jejum. Neste modelo, os resultados obtidos são inversamente proporcionais à sensibilidade à insulina ⁹³.

O cálculo da RI é feito através das seguintes fórmulas:

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulina de jejum } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glicemia de jejum } (\text{mmol/L}) / 22,5$$

$$\text{HOMA } \beta = (20 \times \text{insulina jejum } (\mu\text{U/mL})) / (\text{glicemia jejum } (\text{mmol/L}) - 3,5)$$

Foi utilizado como valor de corte para o diagnóstico de resistência insulínica $\text{HOMA-IR} > 2,71$ ⁹⁴.

3.2.4. Testes de Triagem de avaliação Cognitiva

3.2.4.1. Mini-exame do estado mental (MEEM)

É utilizado para avaliar de forma rápida e fácil o funcionamento cognitivo global. Consiste de 11 ítems que avaliam orientação têmporo-espacial, atenção, memória imediata e de evocação, habilidade construtiva e linguagem, com o máximo de 30 pontos ⁹⁵. Os estudos mostram diferentes níveis de corte, o que deve ser influenciado pelas diferentes amostras de pacientes e diagnósticos heterogêneos. Consideramos baixo desempenho para idade e escolaridade os pacientes que apresentaram escores inferiores às seguintes notas de corte, segundo Folstein ⁹⁵:

- oito anos de escolaridade ou mais com pontuação ≤ 26
- quatro anos de escolaridade ou mais com pontuação ≤ 24
- um a três anos de escolaridade com pontuação ≤ 21
- analfabetos com pontuação ≤ 18 .

3.2.4.2. Teste do Relógio (TDR)

Investiga as habilidades visuoespaciais e construtivas. Essencialmente, solicita-se ao indivíduo que faça o desenho espontâneo de um mostrador de relógio com todos os números e com os ponteiros mostrando horário previamente estabelecido (dez para as duas). Utilizaremos o TR versão com 15 pontos, conforme critérios de Freedman, validado por Okamoto (2001) com nota de corte de

11 pontos⁹⁶, sendo considerado baixo desempenho escores abaixo desse valor.

3.2.4.3. Teste de Fluência Verbal (FV)

Avalia a produção espontânea de palavras pertencente a uma categoria semântica (animais) durante um minuto. Neste teste solicita-se ao indivíduo que diga o maior número de animais, de qualquer espécie, em um minuto. O escore é definido pelo número de itens citados (excluindo-se as repetições). Apresenta baixo desempenho quando o paciente¹⁷:

- cita abaixo de 9 itens para escolaridade <8 anos
- cita abaixo de 13 itens para escolaridade ≥ 8 anos

3.2.5. Avaliação Neuropsicológica

Os pacientes que apresentaram pontuação abaixo da média (nota de corte) para idade e escolaridade no MEEM, TR e FV foram reavaliados através de uma bateria de testes neuropsicológicos, incluindo CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease), Teste de Extensão de Dígitos em ordem direta e inversa (WAIS III), Memória Lógica imediata e tardia (WMS-R). A psicóloga da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM, Maria Cristina G. Carvalho, CRP 27999.3, foi responsável pela avaliação neuropsicológica.

3.2.5.1. Teste de extensão de dígitos em ordem direta e inversa (WAIS III)

Esta tarefa avalia atenção verbal, memória de curto prazo e memória de trabalho (operacional). As duas partes deste teste são aplicadas e os escores obtidos separadamente. Na repetição de dígitos na ordem direta, o examinador lê uma seqüência de números (um segundo para cada número) e o indivíduo é solicitado a repetí-la imediatamente na mesma ordem. No teste de repetição de dígitos de ordem inversa, o mesmo procedimento é realizado só que o indivíduo deverá repetí-los de trás pra frente. O número máximo de dígitos repetidos será considerado sua memória de curto prazo (span). Para interromper o teste, o indivíduo deverá errar duas seqüências consecutivas com a mesma quantidade de números. São considerados como tendo baixo desempenho os pacientes que apresentarem nota de corte inferior a 5 pontos no teste de ordem de dígitos direta (OD) e a 3 no teste de ordem de dígitos inversa (OI) ¹⁷.

3.2.5.2. Memória lógica imediata e tardia (WMS-R)

Avalia memória episódica anterógrada verbal. O examinador lê em voz alta uma estória e o indivíduo é solicitado a recordar os maiores números de itens imediatamente após a leitura (memória lógica imediata – ML I) e após 30 minutos (memória lógica tardia – ML II). São apresentadas duas estórias temáticas somando 50 informações a serem recordadas. São registradas os números de acertos para evocação imediata e tardia, conforme manual da Escala Wescheler, 1987 ⁹⁷.

A média da nota de corte para idosos de 60 a 69 anos variou de 14,06 a 26,90 pontos para a ML I e de 10,63 a 24,05 para a ML II, sendo que para idosos com mais de 70 anos variou de 12,37 a 25,85 pontos na ML I e de 7,76 a 22,90 para ML II.

3.2.5.3. CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease)

CERAD inclui avaliação da memória de lista de palavras (fixação, evocação e reconhecimento), linguagem (teste de nomeação de Boston reduzido para 15 das 60 figuras iniciais; fluência verbal com categoria animais), praxia construcional (com cópia de desenhos geométricos e recordação), além do MEEM. Os pontos de corte são; fluência verbal -11; teste de nomeação de Boston – 12; MEEM – 26; memória da lista de palavras – 13; praxia construtiva – 9; evocação de palavras – 3; reconhecimento de palavras – 7; evocação da praxia – 4⁹⁸, sendo escores abaixo desses valores correspondem a déficit cognitivo.

3.2.6. Método estatístico

Os dados foram alocados em planilha do programa Excel do pacote Office da Microsoft®⁹⁹. Os cálculos foram feitos por meio do programa SigmaStat® da Jandel Corporation, versão 2.0, USA¹⁰⁰.

Para a associação entre os grupos nas variáveis qualitativas utilizou-se o teste do quiquadrado (χ^2)¹⁰¹. Quando o resultado mostrou-se significativo procedeu-se a técnica da partição do quiquadrado¹⁰¹. Salienta-se que, nesta técnica, é considerada significativa a partição com o menor valor p, mesmo que este valor esteja acima do risco α determinado¹⁰¹. O mesmo teste foi utilizado para associações entre o diagnóstico Neuropsicológico, Resistência insulínica ou o Cognitivo nas variáveis qualitativas. Quando, nas tabelas de contingência 2x2, o método do quiquadrado não pôde ser realizado devido às restrições de Cochran¹⁰¹, utilizou-se o teste exato de Fisher¹⁰¹.

Para a comparação entre os 3 grupos nas variáveis quantitativas utilizou-se a análise de variância por postos de Kruskal-Wallis¹⁰¹. No caso de rejeição de H_0 , procedeu-se a técnica da Comparação múltipla entre tratamentos, para determinação dos grupos diferentes¹⁰¹. Para a comparação entre os diagnósticos do HOMA-IR ou do Cognitivo, nas variáveis quantitativas, utilizou-se o teste de Mann-Whitney¹⁰¹.

Para a correlação entre a variável HOMA-IR e as variáveis MEEM, FV e TR utilizou-se o Coeficiente de correlação de Spearman (r_s) e seu coeficiente de explicação (r_s^2) expresso em porcentagem¹⁰¹.

A maioria das variáveis que teoricamente teriam distribuição normal, não

atendeu às suposições restritivas de curtose do Teste t, da ANOVA ou do Coeficiente de correlação de Pearson ¹⁰², indicando o uso dos testes não-paramétricos correspondentes acima citados.

Considerou-se risco $\alpha \leq 0,05$ ou 5% para a rejeição da hipótese de nulidade ($p \leq 0,05$). Os resultados significantes foram assinalados com um asterisco (*).

4. RESULTADOS

Foram avaliados 140 pacientes idosos, de ambos os sexos, sendo 107 do sexo feminino e 33 do sexo masculino (tabela 1). Apresentaram idades que variaram de 66 a 89 anos, com média de 74,3 anos. A escolaridade variou de zero a 15 anos completos de estudo formal, com média de 5,5 anos.

4.1 Dados clínicos e antropométricos

Não houve diferença estatística entre os grupos em relação à idade, gênero e escolaridade, demonstrando que os grupos foram homogêneos e comparáveis em relação a esses fatores (tabelas 1,2,3).

Tabela 1. Associação dos gêneros segundo os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Grupo	Gênero		Total	Proporção de Feminino
	Feminino	Masculino		
TGN	38	14	52	0,731
TGA	33	9	42	0,786
DM	36	10	46	0,783
Total	107	33	140	0,764

$$\chi^2 = 0,517$$

$$p = 0,772$$

Tabela 2. Comparação das idades entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Idade (anos)	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	74,8	74,0	73,9
Mediana	74,3	74,3	73,3
Desvio-padrão	5,0	4,1	5,1
Máximo	89	84	86
Mínimo	67	67	66
N	52	42	46

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 0,749$

$p = 0,688$

Tabela 3. Comparação da escolaridade entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Escolaridade (anos)	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	6,3	4,9	5,3
Mediana	4,0	4,0	4,0
Desvio-padrão	3,9	3,9	3,8
Máximo	15	15	15
Mínimo	0	0	0
N	52	42	46

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 4,233$

$p = 0,120$

Em relação aos parâmetros metabólicos houve uma alta prevalência de sobrepeso, IMC > que 27 Kg/m², nos grupos sem diferença entre eles e sem diferença entre os gêneros masculino e feminino (tabelas 4). Da mesma forma, a cintura abdominal não diferiu entre os grupos. A média do valor da CA foi alta nos grupos, sendo de 94,5, 97,9 e 100 cm nos grupos TGN, TGA e DM respectivamente.

A média da cintura abdominal por gênero está descrita na tabela 5.

Tabelas 4 A. Comparações das mensurações do IMC entre os grupos para o total da amostra e por gêneros, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

IMC (Kg/m ²)	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Total da amostra			
Média	27,4	29,5	29,0
Mediana	27,2	28,9	28,6
Desvio-padrão	4,1	5,5	4,8
Máximo	39,0	43,7	40,9
Mínimo	20,2	21,9	19,8
N	52	42	46

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 4,395$ $p = 0,111$

IMC (Kg/m ²)	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Feminino			
Média	27,6	29,9	29,4
Mediana	27,3	29,3	29,6
Desvio-padrão	4,2	6,1	5,2
Máximo	39,0	43,7	40,9
Mínimo	20,2	21,9	19,8
N	38	33	36

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 3,374$ $p = 0,185$

IMC (Kg/m ²)	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Masculino			
Média	26,8	28,2	27,6
Mediana	26,0	27,7	27,2
Desvio-padrão	3,7	2,8	2,2
Máximo	35,0	32,9	31,2
Mínimo	21,8	24,6	22,9
N	14	9	10

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 1,412$ $p = 0,494$

Tabelas 4 B. Comparações das associações do diagnóstico do IMC entre os grupos para o total da amostra e por gêneros, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Grupo	Diagnóstico IMC Total da amostra			Total
	Normal ou Desnutrido*	Sobrepeso	Obeso	
TGN	24	14	14	52
TGA	16	7	19	42
DM	16	13	17	46
Total	56	34	50	140

$$\chi^2 = 4,507$$

$$p = 0,177$$

*Desnutridos: TGN = 5; TGA = 1; DM = 4

Grupo	Diagnóstico IMC Feminino			Total
	Normal ou Desnutrido*	Sobrepeso	Obeso	
TGN	16	11	11	38
TGA	13	4	16	33
DM	13	7	16	36
Total	42	22	43	107

$$\chi^2 = 4,557$$

$$p = 0,202$$

*Desnutridos: TGN = 4; TGA = 1; DM = 4

Grupo	Diagnóstico IMC Masculino			Total
	Normal ou Desnutrido*	Sobrepeso	Obeso	
TGN	8	3	3	14
TGA	3	3	3	9
DM	3	6	1	10
Total	14	12	7	33

$$\chi^2 = 4,888$$

$$p = 0,359$$

*Desnutridos: TGN = 1; TGA = 0; DM = 0

Tabelas 5 A. Comparações das mensurações da cintura abdominal (CA) entre os grupos para o total da amostra e por gêneros, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

CA (cm)	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Total da amostra			
Média	94,5	97,9	100,0
Mediana	95,0	99,5	98,0
Desvio-padrão	9,7	10,2	14,8
Máximo	116	124	165
Mínimo	75	70	74
N	52	42	46

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 4,403$ $p = 0,111$

CA (cm)	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Feminino			
Média	93,7	97,1	98,1
Mediana	93,5	99,0	95,5
Desvio-padrão	9,3	11,1	12,3
Máximo	116	124	120
Mínimo	75	70	74
N	38	33	36

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 3,151$ $p = 0,207$

CA (cm)	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Masculino			
Média	96,7	101,1	106,9
Mediana	100,5	103,0	101,5
Desvio-padrão	10,7	5,1	20,7
Máximo	109	107	165
Mínimo	77	93	94
N	14	9	10

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 0,710$ $p = 0,701$

Tabelas 5 B. Comparações das associações do diagnóstico da cintura abdominal (CA) entre os grupos para o total da amostra e por gêneros, nos pacientes da Clínica Gerontogeriatrica do HSPM.

Total Grupo	Diagnóstico CA		Total	Proporção de Normal
	Normal	Alterado		
TGN	16	36	52	0,308
TGA	10	32	42	0,238
DM	10	36	46	0,217
Total	36	104	140	0,257

$$\chi^2 = 1,156$$

$$p = 0,561$$

Feminino Grupo	Diagnóstico CA		Total	Proporção de Normal
	Normal	Alterado		
TGN	10	28	38	0,263
TGA	6	27	33	0,182
DM	5	31	36	0,139
Total	21	86	107	0,196

$$\chi^2 = 1,873$$

$$p = 0,392$$

Masculino Grupo	Diagnóstico CA		Total	Proporção de Normal
	Normal	Alterado		
TGN	6	8	14	0,429
TGA	4	5	9	0,444
DM	5	5	10	0,500
Total	15	18	33	0,455

$$\chi^2 = 0,125$$

$$p = 0,939$$

A hipertensão arterial sistêmica foi prevalente nos grupos, ocorrendo em 80,8% dos pacientes com TGN, 83,3% nos TGA e 95,7 nos diabéticos, sem diferença estatística (tabela 6).

Tabela 6. Associação da presença de HAS entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Grupo	HAS		Total	Proporção de Sim
	Sim	Não		
TGN	42	10	52	0,808
TGA	35	7	42	0,833
DM	44	2	46	0,957
Total	121	19	140	0,864

$$\chi^2 = 5,099$$

$$p = 0,078$$

Os pacientes com tolerância à glicose alterada e os diabéticos apresentaram maior prevalência de dislipidemia e síndrome metabólica do que os pacientes com tolerância à glicose normal (tabelas 7 e 8). Não houve diferença estatística entre os grupos em relação ao tabagismo (tabela 9).

Tabela 7. Associação da presença de dislipidemia entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Grupo	Dislipidemia		Total	Proporção de Sim
	Sim	Não		
TGN	37	15	52	0,712
TGA	35	7	42	0,833
DM	42	4	46	0,913
Total	114	26	140	0,814

$$\chi^2 = 6,698^*$$

$$p = 0,035$$

1ª Partição do χ^2
 $\chi^2 = 5,775^*$
 TGN < TGA + DM
 $p = 0,056$

2ª Partição do χ^2
 $\chi^2 = 0,922$
 TGA = DM
 $p = 0,631$

Tabela 8. Associação da presença de síndrome metabólica entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Grupo	Síndrome Metabólica		Total	Proporção de Sim
	Sim	Não		
TGN	38	14	52	0,731
TGA	37	5	42	0,881
DM	46	0	46	1,000
Total	121	19	140	0,864

$$\chi^2 = 15,226^* \quad p < 0,001$$

$$1^{\text{a}} \text{ Partição do } \chi^2 \quad \text{TGN} < \text{TGA} + \text{DM}$$

$$\chi^2 = 12,573^* \quad p = 0,002$$

$$2^{\text{a}} \text{ Partição do } \chi^2 \quad \text{TGA} = \text{DM}$$

$$\chi^2 = 2,653 \quad p = 0,265$$

Tabela 9. Associação da presença de tabagismo entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Grupo	Tabagismo		Total	Proporção de Sim
	Sim	Não		
TGN	10	42	52	0,192
TGA	8	34	42	0,190
DM	8	38	46	0,174
Total	26	114	140	0,186

$$\chi^2 = 0,064 \quad p = 0,969$$

A glicemia de jejum foi significativamente maior no grupo de diabetes em relação aos outros grupos; porém, não houve diferença estatística entre os grupos com tolerância à glicose normal e alterada (tabela 10). A média da glicemia de 120 minutos foi de 108,9, 161,3 e 236,2 mg/dl respectivamente nos grupos TGN, TGA e DM, com diferença estatística. No grupo DM, foram excluídos 34 pacientes que não

realizaram o TOTG devido diagnóstico prévio de diabetes (tabela 11). A hemoglobina glicada foi significativamente maior no grupo de diabéticos em relação aos outros grupos e no grupo TGA em relação ao grupo TGN (tabela 13).

4.2 Dados laboratoriais

Tabela 10. Comparação dos valores da glicemia com 0 min, no teste oral de tolerância à glicose, entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Glicemia (mg/dL) 0 min	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	99,5	103,6	124,4
Mediana	99,0	103,0	116,5
Desvio-padrão	8,1	9,0	38,1
Máximo	119,0	125,0	284,0
Mínimo	84,0	84,0	50,0
N	52	42	46

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 34,925^*$ $p < 0,001$
 Teste de comparações múltiplas DM > TGN e TGA

Tabela 11. Comparação dos valores da glicemia com 120 min, no teste oral de tolerância à glicose, entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Glicemia (mg/dL) 120 min	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	108,9	161,3	236,2
Mediana	110,0	158,5	225,0
Desvio-padrão	21,6	18,6	34,4
Máximo	139,0	195,0	309,0
Mínimo	31,0	140,0	201,0
N	52	42	12**

** 34 pacientes não realizaram o exame

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 85,975^*$ $p < 0,001$
 Teste de comparações múltiplas:
 DM > TGN e TGA; TGA > TGN

Tabela 12. Comparação dos valores da glicemia (mmol/L) entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Glicemia (mmol/L)	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	5,5	5,6	6,8
Mediana	5,5	5,6	6,4
Desvio-padrão	0,5	0,6	2,1
Máximo	6,8	6,9	15,8
Mínimo	4,6	4,7	2,8
N	52	42	46

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 27,874^*$ $p < 0,001$
 Teste de comparações múltiplas DM > TGN e TGA

Tabela 13. Comparação dos valores da hemoglobina glicada entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Hb glicada %	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	5,8	6,1	6,8
Mediana	5,8	6,1	6,5
Desvio-padrão	0,3	0,5	1,0
Máximo	6,6	7,5	11,5
Mínimo	4,9	5,4	5,7
N	52	42	46

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 53,060^*$ $p < 0,001$
 Teste de comparações múltiplas:
 DM > TGN e TGA; TGA > TGN

Os valores de insulina, colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides não diferiram entre os grupos (tabelas 14,15,16 e 17). O HDL-colesterol também não se mostrou diferente entre os grupos. Entre os pacientes do sexo feminino e masculino, não houve diferença em relação aos valores de HDL-colesterol (tabelas 18).

Tabela 14. Comparação dos valores da insulina entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Insulinemia (μ U/mL)	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	15,25	13,72	15,50
Mediana	10,29	12,01	12,44
Desvio-padrão	20,33	7,03	11,96
Máximo	134,25	34,78	73,89
Mínimo	3,8	1,1	6,5
N	52	42	46

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 3,700$

$p = 0,157$

Tabela 15. Comparação dos valores do colesterol total entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Colesterol total (mg/dL)	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	191,6	186,5	175,6
Mediana	186,5	190,5	172,5
Desvio-padrão	36,9	30,3	34,2
Máximo	331,0	248,0	242,0
Mínimo	131,0	115,0	110,0
N	52	42	46

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 4,602$

$p = 0,100$

Tabela 16. Comparação dos valores do LDL-colesterol entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

LDL Colesterol (mg/dL)	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	115,6	110,5	101,6
Mediana	112,0	106,0	101,0
Desvio-padrão	30,1	25,2	28,0
Máximo	226,0	161,0	158,0
Mínimo	69,0	60,0	45,0
N	52	42	46

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 5,103$

$p = 0,078$

Tabela 17. Comparação dos valores dos triglicérides entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Triglicérides (mg/dL)	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	122,5	130,9	126,8
Mediana	98,5	113,0	109,5
Desvio-padrão	65,8	45,7	62,4
Máximo	350,0	260,0	328,0
Mínimo	43,0	62,0	48,0
N	52	42	46

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 3,507$

$p = 0,173$

Tabelas 18. Comparação dos valores do HDL-colesterol entre os grupos, para o total da amostra e para os gêneros, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

HDL Colesterol (mg/dL)	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	51,4	49,8	48,5
Mediana	50,0	48,5	46,0
Desvio-padrão	10,7	11,2	11,7
Máximo	81,0	82,0	80,0
Mínimo	29,0	32,0	31,0
N	52	42	46

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 3,263$

$p = 0,196$

HDL Colesterol (mg/dL) Feminino	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	53,6	50,6	50,5
Mediana	51,5	49,0	47,5
Desvio-padrão	10,2	11,2	12,0
Máximo	81,0	82,0	80,0
Mínimo	35,0	32,0	31,0
N	38	33	36

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 3,208$

$p = 0,201$

HDL Colesterol (mg/dL) Masculino	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	45,6	46,8	41,4
Mediana	43,5	47,0	41,0
Desvio-padrão	10,5	11,3	6,9
Máximo	62,0	66,0	54,0
Mínimo	29,0	32,0	33,0
N	14	9	10

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 1,481$

$p = 0,477$

4.3 Marcadores inflamatórios e adiponectina

A adiponectina esteve significativamente diminuída nos pacientes com tolerância à glicose alterada e diabetes, em relação ao grupo com tolerância à glicose normal (tabela 19).

Não houve diferença estatística nos valores de IL-6 e TNF- α entre os pacientes com TGN, TGA e DM (tabelas 20 e 21).

Tabela 19. Comparação dos valores da adiponectina entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Adiponectina ($\mu\text{g/mL}$)	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	33,20	20,36	20,73
Mediana	31,39	17,79	14,74
Desvio-padrão	21,72	12,73	18,81
Máximo	76,62	54,59	76,62
Mínimo	0,25**	0,25	0,25
N	52	42	46

**resultados menores que 250 foram considerados como 250

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 11,827^*$

$p = 0,003$

Teste de comparações múltiplas TGN > TGA e DM

Tabela 20. Comparação dos valores do IL-6 entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

IL-6 (pg/mL)	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	13,08	6,43	4,46
Mediana	1,38	2,80	1,45
Desvio-padrão	58,91	12,26	7,63
Máximo	423,83**	72,35	42,68
Mínimo	0,39	0,64	0,64
N	52	42	46

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 2,928$ $p = 0,231$

**Um paciente do grupo TGN com valor 423,83, escore z = 11,3

Tabela 21. Comparação dos valores do TNF- α entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

TNF α (pg/mL)	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	3,88	4,45	4,99
Mediana	3,64	4,71	4,61
Desvio-padrão	2,04	1,78	3,00
Máximo	13,37	8,47	14,96
Mínimo	0,70	1,06	1,06
N	52	42	46

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 4,768$ $p = 0,092$

4.4 Dados de associação da Resistência insulínica

Os pacientes diabéticos apresentaram maior resistência insulínica definida pelos valores de HOMA-IR em relação aos grupos TGN e TGA, mas sem diferença entre eles (tabela 22). Pacientes com tolerância à glicose alterada mostraram melhor função de célula beta pancreática definida pelo HOMA β do que os pacientes diabéticos (tabela 23).

Ao se definir a presença de RI utilizando-se o valor de corte de 2,71, os pacientes com TGA e DM apresentaram significativamente maior resistência insulínica do que os pacientes com TGN (tabela 24).

A presença de resistência insulínica esteve significativamente associada à síndrome metabólica (tabela 25), a menores valores de adiponectina e maiores valores de IL-6 e TNF- α (tabela 26).

Tabela 22. Comparação dos valores do HOMA-IR entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

HOMA-IR	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	3,80	3,46	4,70
Mediana	2,52	2,90	3,44
Desvio-padrão	5,22	1,87	3,62
Máximo	34,79	8,16	19,15
Mínimo	0,81	0,32	0,98
N	52	42	46

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 8,417^*$ $p = 0,015$
 Teste de comparações múltiplas DM > TGN e TGA

Tabela 23. Comparação dos valores do HOMA β entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

HOMA β	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	152,17	133,11	128,55
Mediana	102,39	125,92	75,00
Desvio-padrão	184,06	66,64	202,87
Máximo	1.152,36	390,79	1.242,27
Mínimo	35,36	6,75	-220,56
N	52	42	46

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 9,728^*$ $p = 0,008$
 Teste de comparações múltiplas TGA > DM

Tabela 24. Associação da presença de Resistência insulínica definida pelo valor de corte do HOMA-IR entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Grupo	Resistência Insulínica		Total	Proporção de Sim
	Sim	Não		
TGN	21	31	52	0,404
TGA	25	17	42	0,595
DM	31	15	46	0,674
Total	77	63	140	0,550

$\chi^2 = 7,689^*$ $p = 0,021$
 1ª Partição do χ^2 TGN < TGA + DM
 $\chi^2 = 7,140^*$ $p = 0,028$
 2ª Partição do χ^2 TGA = DM
 $\chi^2 = 0,549$ $p = 0,760$

Tabela 25. Associação entre Síndrome metabólica e Resistência insulínica, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Síndrome metabólica	Resistência insulínica			Proporção de Sim
	Sim	Não	Total	
Sim	71	50	121	0,587
Não	6	13	19	0,316
Total	77	63	140	0,550

$$\chi^2 = 4,872^*$$

$$p = 0,027$$

Tabela 26. Comparação das variáveis Adiponectina ($\mu\text{g/mL}$), IL-6 (pg/mL) e TNF α (pg/mL) entre a presença de resistência insulínica, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Médias das variáveis	Resistência insulínica		Mann-Whitney z	p
	Sim	Não		
Adiponectina ($\mu\text{g/mL}$)	20,543	31,002	3,516*	< 0,001
IL-6 (pg/mL)	12,413	3,169	3,387*	0,001
TNF α (pg/mL)	4,886	3,833	2,375*	0,018

Os valores de insulina foram progressivamente maiores à medida que o HOMA-IR foi dividido em quartis. Comparando os quartis do HOMA-IR com as variáveis metabólicas, observamos significância estatística entre resistência insulínica e maiores valores de IMC, cintura abdominal e a hemoglobina glicada a partir do quarto quartil. A adiponectina foi menor no terceiro e quarto quartis em relação ao primeiro e segundo quartis (tabela 27).

Tabela 27. Comparação entre os quartis da variável HOMA-IR com IMC, Cintura abdominal, Colesterol total, LDL, HDL, Triglicérides, Hemoglobina glicada, Insulina e Adiponectina, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Mediana das Variáveis	HOMA-IR				Kruskal-Wallis χ^2	p	Comparações múltiplas
	1°Q (0,32 a 2,18)	2°Q (2,20 a 2,89)	3°Q (2,91 a 4,54)	4°Q (4,55 a 34,79)			
IMC (Kg/m ²)	26,4	28,8	27,6	30,1	14,852*	0,002	4°Q > 1°, 2° e 3°
Cintura abdominal (cm)	93,0	99,0	96,0	106,0	21,379*	< 0,001	4°Q > 1°, 2° e 3°
Colesterol total (mg/dL)	190,0	176,0	166,0	187,0	8,545*	0,036	3°Q < 1° e 4°
LDL (mg/dL)	114,0	102,0	96,0	111,0	9,014*	0,029	3°Q < 1° e 4°
HDL (mg/dL)	52,0	50,0	46,0	44,0	7,566	0,056	
Triglicérides (mg/dL)	97,0	118,0	114,0	106,0	4,831	0,185	
Hemoglobina glicada (%)	6,0	6,0	6,1	6,3	8,202*	0,042	4°Q > 1°, 2° e 3°
Insulina (μ U/mL)	7,3	10,1	13,7	22,5	112,556*	< 0,001	4°Q > 3° > 2° > 1°
Adiponectina (μ g/mL)	30,1	30,7	14,3	15,3	13,025*	0,005	3° e 4°Q < 1° e 2°
N	35	35	35	35	Total = 140		

4.5 Testes Cognitivos

Não houve diferença estatística no desempenho dos pacientes nos testes cognitivos de triagem (MEEM, TR, FV) em relação aos grupos TGN, TGA e DM (tabelas 28). Também não houve correlação entre o desempenho nesses testes e a presença de resistência insulínica definida pelo HOMA-IR (tabela 29).

Tabelas 28. Comparação dos escores nos testes MEEM, FV e TR entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

MEEM escore	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	27,5	26,1	27,0
Mediana	27,0	27,0	28,0
Desvio-padrão	2,0	2,8	2,7
Máximo	30,0	30,0	30,0
Mínimo	22,0	18,0	18,0
N	52	42	46

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 5,445$

$p = 0,066$

FV escore	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	13,5	12,8	13,3
Mediana	14,0	13,5	14,0
Desvio-padrão	3,1	2,5	3,1
Máximo	20,0	17,0	19,0
Mínimo	8,0	5,0	5,0
N	52	42	46

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 0,693$

$p = 0,707$

TR escore	Grupo		
	TGN	TGA	DM
Média	12,5	12,4	12,0
Mediana	14,0	13,0	13,0
Desvio-padrão	2,7	2,5	3,0
Máximo	15,0	15,0	15,0
Mínimo	2,0	3,0	2,0
N	52	42	46

Kruskal-Wallis $\chi^2 = 1,581$

$p = 0,454$

Tabela 29. Correlação entre as variáveis HOMA-IR e MEEM, FV e TR, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Correlação de Spearman			
Variáveis	r_s	p	r_s^2 %
HOMA-IR vs MEEM	0,153	0,071	2,34
HOMA-IR vs FV	0,011	0,901	0,01
HOMA-IR vs TR	0,021	0,807	0,04

4.6 Análise dos pacientes com alteração cognitiva

Dos 140 idosos avaliados pelos testes de triagem, 42 foram considerados suspeitos por apresentarem desempenho abaixo do esperado para idade e escolaridade em pelo menos um dos testes, sendo que não houve diferença estatística na distribuição desses pacientes entre os grupos (tabela 30).

Tabela 30. Associação do desempenho Suspeito ou Normal, nos testes de triagem cognitiva, entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Grupo	Triagem		Total	Proporção de Sim
	Suspeito	Normal		
TGN	15	37	52	0,288
TGA	13	29	42	0,310
DM	14	32	46	0,304
Total	42	98	140	0,300

$$\chi^2 = 0,055$$

$$p = 0,973$$

Esses 42 pacientes suspeitos, após avaliados pela bateria de testes neuropsicológicos, foram diagnosticados como sendo 9 cognitivamente normais e 33 com alteração cognitiva; destes, 7 pacientes com demência e 26 pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL), sem significância estatística entre os grupos (tabela 31).

Tabela 31. Associação dos diagnósticos Normal e CCL + Demência no exame neuropsicológico entre os grupos, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Grupo	Neuropsicológico		Total	Proporção de Normal
	Normal	CCL + Demência		
TGN	3	12	15	0,200
TGA	2	11	13	0,154
DM	4	10	14	0,286
Total	9	33	42	0,214

$$\chi^2 = 0,724$$

$$p = 0,696$$

Não houve diferença entre os pacientes com demência e CCL dos normais em relação à idade, gênero e escolaridade, fatores estes que poderiam predizer risco maior para demência. A média do IMC e da cintura abdominal, a presença de HAS, dislipidemia, síndrome metabólica e tabagismo também não diferiu entre os pacientes com déficit cognitivo dos normais (tabelas 32 e 33).

A comparação entre o diagnóstico cognitivo e as variáveis glicemia de jejum e de 120 min, insulina, hemoglobina glicada, colesterol total, LDL, HDL, triglicérides, adiponectina, IL-6, TNF- α , HOMA-IR e HOMA β não mostrou diferença estatística (tabela 34).

Tabela 32. Comparação entre os diagnósticos cognitivos e as variáveis quantitativas: idade, escolaridade, IMC e cintura abdominal, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Variáveis Suspeitos	Diagnóstico cognitivo						Mann-Whitney z	p
	Normal			CCL+Demência				
	Média	Mediana	DP	Média	Mediana	DP		
Idade (anos)	71,1	71,0	3,4	73,7	73,4	4,1	1,671	0,098
Escolaridade (anos)	6,9	8,0	2,8	4,8	4,0	4,1	1,890	0,065
IMC (Kg/m ²)	27,8	27,4	4,3	28,3	27,1	5,3	0,107	0,928
Cintura abdominal (cm)	95,0	96,0	9,4	97,8	94,0	16,2	0,092	0,928
N	9			33			Total = 42	

Tabelas 33. Associações entre o diagnóstico cognitivo e as variáveis qualitativas: gênero, HAS, dislipidemia, tabagismo, síndrome metabólica, cintura abdominal e IMC, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Gênero	Diagnóstico cognitivo			Proporção de Normal
	Normal	CCL+Demência	Total	
Feminino	9	26	35	0,257
Masculino	0	7	7	0,000
Total	9	33	42	0,214

Teste exato de Fisher

p = 0,158

HAS	Diagnóstico cognitivo			Total	Proporção de Normal
	Normal	CCL+Demência			
Sim	7	27	34	0,206	
Não	2	6	8	0,250	
Total	9	33	42	0,214	

Teste exato de Fisher $p = 0,557$

Dislipidemia	Diagnóstico cognitivo			Total	Proporção de Normal
	Normal	CCL+Demência			
Sim	8	28	36	0,222	
Não	1	5	6	0,167	
Total	9	33	42	0,214	

Teste exato de Fisher $p = 0,618$

Tabagismo	Diagnóstico cognitivo			Total	Proporção de Normal
	Normal	CCL+Demência			
Sim	0	3	3	0,000	
Não	9	30	39	0,231	
Total	9	33	42	0,214	

Teste exato de Fisher $p = 0,475$

Síndrome metabólica	Diagnóstico cognitivo			Total	Proporção de Normal
	Normal	CCL+Demência			
Sim	7	31	38	0,184	
Não	2	2	4	0,500	
Total	9	33	42	0,214	

Teste exato de Fisher $p = 0,196$

Cintura abdominal	Diagnóstico cognitivo			Proporção de Normal
	Normal	CCL+Demência	Total	
Alterada	7	23	30	0,233
Normal	2	10	12	0,167
Total	9	33	42	0,214

Teste exato de Fisher

$p = 0,491$

IMC	Diagnóstico cognitivo			Proporção de Normal
	Normal	CCL+Demência	Total	
Normal ou Desnutrido*	4	15	19	0,211
Sobrepeso	1	9	10	0,100
Obeso	4	9	13	0,308
Total	9	33	42	0,214

$\chi^2 = 1,451$

$p = 0,484$

*Desnutridos: Normal = 1; CCL + Demência = 2

Tabela 34. Comparação entre o Diagnóstico cognitivo das variáveis Glicemia 0 min, Glicemia 120 min, Glicemia (mmol/L), Insulina, Hemoglobina glicada, Colesterol total, LDL, HDL, Triglicérides, Adiponectina, IL-6, TNF α , HOMA-IR e HOMA β , nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Variáveis	Diagnóstico cognitivo						Mann-Whitney z	p
	Normal			CCL+Demência				
	Média	Mediana	DP	Média	Mediana	DP		
Suspeitos								
Glicemia 0 min (mg/dL)	112,2	108,0	16,8	105,0	102,0	19,0	1,258	0,213
Glicemia 120 min (mg/dL) **	135,7	130,5	39,5	137,0	137,0	39,1	0,377	0,733
Glicemia (mmol/L)	6,2	6,0	1,0	5,7	5,6	1,0	1,411	0,161
Insulina (μ U/mL)	12,6	11,7	5,9	15,3	10,4	22,1	0,368	0,718
Hemoglobina glicada (%)	6,3	6,3	0,3	6,2	5,9	0,6	1,200	0,236
Colesterol total (mg/dL)	186,8	190,0	31,2	185,2	187,0	34,4	0,383	0,718
LDL Colesterol (mg/dL)	114,0	112,0	26,6	109,0	104,0	26,4	0,736	0,469
HDL Colesterol (mg/dL)	52,2	50,0	11,2	53,2	48,0	13,5	0,046	0,976
Triglicérides (mg/dL)	103,1	106,0	28,6	114,4	100,0	41,4	0,322	0,763
Adiponectina (μ g/mL)	31,3	17,2	25,8	25,5	22,9	18,2	0,346	0,745
IL-6 (pg/mL)	4,9	3,1	4,8	4,8	1,3	8,0	0,543	0,608
TNF α (pg/ml)	4,0	2,7	2,7	3,9	4,0	2,0	0,153	0,880
HOMA-IR	3,5	3,0	1,7	3,9	2,6	5,8	0,582	0,567
HOMA β	100,1	69,6	52,6	177,0	105,5	270,5	0,858	0,397
N	9			33			Total = 42	

** Não realizaram o exame 3 normais e 10 CCL + Demência

Os pacientes com CCL e demência apresentaram pior desempenho no MEEM, com escores significativamente mais baixos do que os normais. Não houve diferença entre eles em relação ao TR e FV (tabela 35).

Observamos pior desempenho dos pacientes com alteração cognitiva, confirmada pela avaliação neuropsicológica, nos testes de memória imediata, memória de evocação e reconhecimento da lista de palavras do CERAD, na memória lógica de Wescheler e nas AIVD's (tabela 36).

Tabela 35. Comparação entre o Diagnóstico cognitivo das variáveis MEEM, FV e TR, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Variáveis Suspeitos	Diagnóstico cognitivo						Mann-Whitney z	p
	Normal			CCL+Demência				
	Média	Mediana	DP	Média	Mediana	DP		
MEEM	27,0	27,0	1,7	24,6	25,0	2,9	2,443*	0,014
FV	12,3	13,0	3,1	12,1	12,0	3,6	0,031	0,976
TR	11,7	13,0	3,2	9,2	9,0	3,6	1,864	0,065
N	9			33			Total = 42	

Tabela 36. Comparação entre o Diagnóstico cognitivo e os Escores nos testes de avaliação neuropsicológica, nos pacientes da Clínica Geronto-Geriátrica do HSPM.

Variáveis Suspeitos	Diagnóstico cognitivo						Mann-Whitney z	p
	Normal			CCL+Demência				
	Média	Mediana	DP	Média	Mediana	DP		
ABVD	6,0	6,0	0,0	5,9	6,0	0,3	0,522	0,904
AIVD	27,0	27,0	0,0	25,5	27,0	3,1	2,431*	0,038
GDS	3,6	4,0	1,9	4,0	4,0	2,0	0,466	0,651
OD	4,8	5,0	1,1	4,2	4,0	0,7	1,676	0,135
OI	3,8	4,0	0,7	2,8	3,0	0,9	2,672*	0,010
ML I	21,4	23,0	6,8	14,3	14,0	6,0	2,519*	0,010
ML II	17,2	16,0	7,0	11,7	10,0	6,5	2,166*	0,030
Boston	16,9	17,0	1,8	15,0	15,0	2,8	1,918	0,056
Memória Lista	20,2	19,0	3,1	16,3	16,0	3,8	2,450*	0,014
Praxia construtiva	9,2	9,0	1,9	8,3	9,0	2,0	1,093	0,289
Evocação Lista	6,6	6,0	0,7	5,0	5,0	1,5	2,891*	0,004
Reconhecimento Lista	10,0	10,0	0,0	8,7	9,0	1,8	2,764*	0,011
Evocação Praxia	7,0	7,0	2,8	5,5	5,0	1,9	1,333	0,202
N	9			33			Total = 42	

ABVD (atividades básicas da vida diária), AIVD (atividades instrumentais da vida diária), GDS (escala de depressão geriátrica), OD (ordem de dígitos direta), OI (ordem de dígitos inversa), ML I e II (memória lógica I e II) e testes do CERAD.

5. DISCUSSÃO

Estudos têm demonstrado declínio cognitivo acelerado em pacientes com diabetes tipo 2, e a associação entre diabetes e demência já está bem estabelecida.

A demência é uma doença multifatorial, sem causa conhecida, onde os fatores cardiovasculares e metabólicos parecem cada vez mais ter participação na sua patofisiologia. Resistência insulínica, hipertensão arterial e obesidade são potenciais fatores de risco para demência de Alzheimer^{67,69}.

O número de idosos portadores de diabetes vem aumentando nas últimas décadas, e entender essa associação entre diabetes e demência é de grande importância. Janson e col, em estudo realizado em 2004, sugere que o diabetes tipo 2 e a tolerância à glicose alterada possam estar presentes em 80% dos pacientes com demência de Alzheimer¹⁰³. Porém, a associação entre demência e tolerância à glicose alterada ainda é controversa⁵⁴. Alguns estudos evidenciam uma associação entre hiperinsulinemia e piora cognitiva⁶³, independentemente do diagnóstico de TGA⁶⁴.

Este é o primeiro estudo que avalia a associação entre demência, diabetes e tolerância à glicose alterada, considerando a presença da resistência a insulina e os níveis de marcadores inflamatórios e analisando neuropsicologicamente os pacientes. Foram incluídos pacientes com TGA e portadores de *diabetes mellitus*, com menos de 10 anos de doença, para investigação do potencial papel da resistência insulínica na cognição. Da mesma forma, foram excluídos os pacientes com diagnóstico de demência que com certeza já apresentam déficit cognitivo e por isso não precisariam ser avaliados por testes neuropsicológicos.

A prevalência de alteração cognitiva nos pacientes idosos foi de 23,57%, sendo 5% de casos de demência diagnosticada em sua fase inicial, não demonstrando diferenças entre os grupos de pacientes com tolerância à glicose alterada e *diabetes mellitus* em relação aos normais. Estes dados são comparáveis aos do estudo de coorte “*The Rancho Bernardo Study*” que também não observou uma associação entre alteração cognitiva com TGD e DM 2⁵⁷.

Os pacientes foram bem pareados em relação à idade, sexo e escolaridade, evitando que esses fatores pudessem influenciar numa maior prevalência de demência, pois a idade avançada e a baixa escolaridade são fatores de risco associados à demência de Alzheimer ¹¹.

Com o envelhecimento, encontramos mudanças na composição corporal decorrentes do processo de envelhecimento normal, com diminuição de massa magra e aumento de massa gorda, armazenada principalmente no intra-abdominal e intramuscular, em vez do subcutâneo, como ocorre no adulto jovem e maior prevalência das doenças crônico-degenerativas. Isto pode justificar a alta prevalência de HAS, dislipidemia, sobrepeso, aumento da cintura abdominal e síndrome metabólica nos pacientes estudados.

Pacientes com tolerância à glicose alterada e os diabéticos tiveram maior ocorrência de dislipidemia e síndrome metabólica do que os pacientes com tolerância à glicose normal. A Síndrome Metabólica é muito freqüente em idosos, com uma prevalência de 45% em indivíduos com mais de 60 anos ¹⁰⁴. Recente estudo realizado com 1183 participantes, com idade de 65 a 88 anos, encontrou prevalência de 36,3% de SM. Nosso estudo encontrou uma alta prevalência de Síndrome metabólica nos grupos estudados (73,1% TGN, 88,1% TGA e 100% DM), o que pode ser justificado pelas alterações que acompanham a senescência. Além

do que, não existe uma padronização para utilização dos critérios diagnósticos de síndrome metabólica para idosos. No estudo realizado por Wannamethee e col, em 2005, utilizou-se para definição de SM níveis pressóricos $\geq 140/90$ mmHg, e não os definidos pelo NCEP-ATPIII (PA $\geq 130/85$), visto que por estes critérios grande porcentagem de pacientes do estudo seriam considerados hipertensos (82%). Pelo mesmo motivo, a cintura abdominal não foi incluída neste estudo, sendo utilizado para definição de SM 3 de apenas 4 critérios determinados pelo NCEP-ATPIII ¹⁰⁵.

Nosso estudo não evidenciou diferença nos valores de IMC entre os grupos, mas com presença de IMC elevado para esta faixa etária. Atualmente, recomendam-se pontos de corte propostos por Lipschitz ⁹⁰ para definição de sobrepeso em idosos (IMC >27 Kg/m²) que diferem dos valores recomendados para adultos. Há um consenso entre os pesquisadores de que um aumento no peso corporal em indivíduos de idade mais avançada seja aconselhável, mudando os pontos de corte até então utilizados. Esta proposta leva em consideração essas mudanças na composição corporal que ocorrem com o envelhecimento ¹⁰⁶. Outro estudo também suporta a idéia de que altos valores de IMC foram consistentes com pequeno risco relativo de mortalidade em idosos, comparados com adultos jovens ¹⁰⁷.

Pacientes com tolerância à glicose alterada e com DM 2 apresentaram maior resistência insulínica do que o grupo TGN definido pelo HOMA-IR. Utilizamos o HOMA-IR para comparar a resistência insulínica entre os grupos, com valor de corte de 2,71 proposto por Geloneze em estudo que avaliou o diagnóstico de RI na população brasileira ⁹⁴. Os pacientes portadores de RI apresentaram maiores concentrações plasmáticas de IL-6 e TNF- α e menor adiponectinemia em concordância com pesquisas realizadas com adultos, e neste estudo identificado

também em idosos. Níveis de adiponectina estão inversamente associados com obesidade central e visceral, bem como hiperlipidemia e resistência insulínica, independentemente do índice de massa corpórea (IMC) ¹⁰⁸. Ela tem importância como preditor de risco de desenvolvimento de *Diabetes Mellitus*, sendo que níveis elevados de adiponectina estiveram associados com diminuição do risco de DM 2 em homens e mulheres idosas ¹⁰⁹.

A análise dos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios que estão envolvidos no desenvolvimento da resistência insulínica poderia apresentar um viés ao ser avaliado em idosos, já que com o envelhecimento frequentemente observa-se presença de inflamação crônica ¹¹⁰; porém, os dados foram consistentes e encontramos elevação dos seus níveis em associação com a presença da RI. A análise dos níveis de adiponectina, por sua vez, também foi realizada por ser outro fator de análise, em que baixas concentrações estão associadas à piora metabólica ¹¹¹.

Os pacientes com alteração cognitiva, CCL e demência, não diferiram dos pacientes cognitivamente normais em função da presença de resistência insulínica, marcadores inflamatórios e adiponectina. Também não evidenciamos associação entre déficit cognitivo e presença de síndrome metabólica, da mesma forma que Isik e colaboradores, que em 2007, encontraram uma alta prevalência de SM em 41,4% de pacientes com DA, 43,8% em pacientes com DV, 38,6% nos CCL e 40,5% nos cognitivamente normais, porém sem significância estatística entre eles ¹¹².

O IMC também não se mostrou diferente entre os pacientes com e sem alteração cognitiva. Um estudo de revisão sistemática demonstrou que o IMC está independentemente associado ao aumento do risco de demência; porém são sugeridos novos estudos para identificar os potenciais mecanismos de ação dessa

associação ¹¹³.

Os nossos resultados confirmam os dados da literatura de que os testes de memória imediata e de evocação da lista de palavras do CERAD e os testes de reconhecimento foram bons testes para diferenciar pacientes normais de pacientes com alterações cognitivas (CCL e demência). Da mesma forma, também pudemos encontrar diferenças entre os pacientes com e sem comprometimento cognitivo nos testes de avaliação da Memória Lógica de Wescheler, na ordem inversa de dígitos e nas atividades instrumentais da vida diária.

Na diferenciação entre envelhecimento normal e comprometimento cognitivo leve (CCL) ou DA incipiente, testes de evocação tardia discriminam muito bem dos controles saudáveis, com alta acurácia (90%) ¹¹⁴. Déficits nos testes de evocação tardia e reconhecimento em pacientes com CCL sugerem que a combinação desses testes pode ser útil para definir perda de memória episódica associada com CCL e DA precoce ¹¹⁵.

Estudos mostram que pacientes com CCL, quando comparados a pacientes sem déficit cognitivo, declinam mais rapidamente em testes de memória episódica¹¹⁶, semântica e lógica, atenção e pior desempenho nas atividades da vida diária. Porém, quando comparados a pacientes com DA muito leve, o desempenho nos testes de memória foi similar, mas os pacientes com DA tiveram maior prejuízo em outros domínios cognitivos ¹¹⁶.

Não só a função cognitiva, mas a capacidade funcional deve ser considerada na evolução do CCL. Se há evidência de declínio na cognição devem ser confirmadas mudanças na capacidade funcional para que a pessoa seja considerada como tendo demência muito leve. Caso essa perda não seja muito significativa a classificação de CCL passa a ser mais apropriada ²³.

Recentemente, marcadores têm sido estudados para diagnosticar casos de demência de Alzheimer incipiente, podendo ser úteis, portanto, para identificar os pacientes com CCL que irão converter para DA ¹⁶.

Alguns marcadores já têm sido reconhecidos, como mudanças estruturais cerebrais visíveis à ressonância magnética de crânio com envolvimento precoce do lobo temporal-medial, mais precisamente atrofia hipocampal ^{16,117}, exames de neuroimagem por PET com hipoperfusão e hipometabolismo de áreas têmporo-parietais ^{16,118}, presença da APOE4 ¹¹⁹ e biomarcadores determinados no líquido cefalo-raquidiano (LCR) ^{16,120-123}. Em alguns estudos, estes biomarcadores, determinados por baixas concentrações de A β ₄₂ e o aumento da concentração da Tau-total ou fosfo-tau no LCR, foram utilizados para discriminar os casos de CCL que progrediram para DA, com 90 a 100% de sensibilidade e especificidade ^{16, 120-123}. As análises simultâneas da presença desses biomarcadores e dos testes neuropsicológicos são os melhores preditores de conversão de CCL para DA. Em adição, a emergência de novas tecnologias de imagem como tomografia com emissão de pósitrons (PIB-PET) pode determinar β amilóide in vivo e aumentar os métodos para identificação desses pacientes ¹²⁴.

De forma inversa ao nosso, estudo prévio investigou a presença de resistência insulínica em pacientes com demência já estabelecida, sendo avaliados pacientes com 5 tipos de "status" cognitivo (normais, demência de Alzheimer, demência vascular, demência mista e CCL) e também não encontrou relação entre resistência insulínica e alteração cognitiva. Os achados negativos deste estudo podem sugerir que a RI não tenha mais importância quando o diagnóstico de demência já está estabelecido, principalmente na demência de moderada a grave. Isto porque a RI teria um papel fisiopatológico em estágios precoces da doença,

recomendando-se que novos estudos fossem realizados em fases que precedam a sua identificação ¹¹².

Apesar de a resistência insulínica ser um potencial fator de risco para demência, não encontramos esta associação. Uma das limitações do presente estudo é se tratar de um estudo transversal em que a identificação de pacientes com demência torna-se prejudicada, por ser uma doença neurodegenerativa evolutiva e progressiva, em que os pacientes com algum grau de comprometimento cognitivo podem ou não evoluir para uma síndrome demencial em longo prazo.

A identificação de fatores de risco modificáveis é crucial na prevenção da demência, visto a limitação da possibilidade de tratamento. Novos estudos, de preferência longitudinais, buscando esta associação são necessários, visto ser uma doença incapacitante, com prejuízos ao sistema de saúde, sociedade, família e principalmente ao paciente portador de demência.

6. CONCLUSÕES

- Não observamos nos pacientes idosos diabéticos e com tolerância à glicose diminuída maior presença de alterações cognitivas em comparação aos normais.
- Os pacientes com presença de alterações na função cognitiva, sendo ela demência ou comprometimento cognitivo leve, não apresentaram diferenças em relação aos pacientes sem déficit cognitivo em função da presença de resistência insulínica, síndrome metabólica, marcadores inflamatórios e adiponectina.
- Os pacientes com comprometimento cognitivo leve e demência quando comparados aos normais apresentaram pior desempenho no MEEM, no teste de memória imediata e de recordação tardia, no teste de reconhecimento da bateria CERAD e no teste da memória Lógica de Wescheler, dados coincidentes com a literatura, e que permitiram o diagnóstico desses pacientes.

7. REFERÊNCIAS

1. Introdução conceitual, histórica e descritiva das demências. In: Demências. Leonardo Caixeta. Editorial Lemos 2004;1:9-25.
2. Chaves, MIF. Diagnóstico Diferencial das Doenças Demenciantes. In: Neuropsiquiatria Geriátrica. Forlenza OV, Caramelli, P. Editora Atheneu 2000; 9:81-104.
3. Kalaria RN. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2000;21(2):321-330.
4. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Fratiglioni L, Sczufca M et al. Global Prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-2117.
5. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's Disease. *Lancet* 2006;368:387-403.
6. Cummings JL. Drug Therapy: Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004;351(1):56-67.
7. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 2003;60:1119-1122.
8. Herrera Jr E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:103-108.
9. Rocchi A, Pellegrini S, Siciliano G, Murri L. Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review. *Brain Res Bull* 2003;61:1-24.
10. Hardy J. The Alzheimer family of diseases: many etiologies, one pathogenesis? *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:2095-2097.

11. Nitrini R. Epidemiologia da Doença de Alzheimer. In: Neuropsiquiatria Geriátrica. Forlenza OV, Caramelli, P. Editora Atheneu 2000; 3:23-33.
12. LaFerla FM, Green KN, Oddo S. Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease. *Nature Reviews* 2007;8:499-509.
13. Selkoe DJ. Alzheimer's disease results from the cerebral accumulation and cytotoxicity of amyloid beta-protein. *J of Alzheimer's Disease* 2001;3:75-80.
14. Mudher A and Lovestone S. Alzheimer's disease – do tauists and baptists finally shake hands? *Trends in Neurosciences* 2002;25(1):22-26.
15. Ballatore C, Lee VMY, Trojanowski JQ. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nature* 2007;8:663-672.
16. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734-746.
17. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do departamento científico de neurologia cognitiva e do envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arquivos de NeuroPsiquiatria* 2005;63(3).
18. Folstein, M. The Mini-Mental State Examination In: Crook T, Ferris SH, Bartus R. (Eds). *Assessment in Geriatric Psychopharmacology*, Mark Powley Associates, New Canaan 1983;47-51.
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12:189-198.
20. Bertolucci PH, Okamoto IV, Toniolo Neto J, Ramos LR, Brucki SMD.

Desempenho da população brasileira na bateria neuropsicológica do Consortium to establish a Registry for Alzheimer`s Disease (CERAD). *Rev Psiq Clin* 1998; 25(2):80-83.

21. Damasceno BP. Comprometimento Cognitivo leve e Doença de Alzheimer incipiente. In: *Demência Abordagem Multidisciplinar*. Caixeta L. Editora Atheneu, 2006; 17:201-207.

22. Petersen RC. Normal aging, Mild cognitive impairment, and early Alzheimer`s disease. *Neurologist* 1995; 1:326-344.

23. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Ritchie K, Petersen RC, et al. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine* 256: 240-246.

24. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725-731.

25. Nasri F. Diabetes Mellitus no idoso. In: Freitas EV, Py L, Néri AL, Cañado FAX, Gorzoni ML, Rocha SM. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro, 2002, pp 496-501.

26. Sinclair AJ, Croxson SCM. Diabetes Mellitus. In: Tallis RC, Filit HM. *Geriatric Medicine and Gerontology*, 5^a ed. New York, 1998, pp1194-1213.

27. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Resnick H, Kelley FD et al. Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. *Diabetes Care* 2003; 26:372-379.

28. Scheen AJ. Diabetes mellitus en the elderly: insulin resistance and or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab* 2005;31(2):5527-5534.

29. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol. Diabetes* 2001; 109 (supl 2);S135-S148.
30. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002; 25:1177-1184.
31. Lebovitz HE and Banerji MA. Treatment of insulin resistance in diabetes mellitus. *European Journal Pharmacology* 2004; 490;135-146.
32. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-689.
33. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Pratley RE, Tataranni PA: Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis* 2002;161:233-242.
34. Pouliot MC, Despres JP, Naudeau A, Moorjani S, Prud' Homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C. Visceral obesity in men: associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41:826-834.
35. Flier JS. The adipocyte: storage depot or node on the energy information superhighway? *Cell* 1995;80:15-18.
36. Serrero G and Lepak N. Endocrine and paracrine negative regulator of adipose differentiation. *Int.J.Obese* 1996;20 suppl 3:S58-S64.
37. Fruhbeck G, Ambrosi-Gómez J, Muruzábal FJ, Burrel MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E827-E847.
38. Crepaldi, G. Origin and Development of the Metabolic Syndrome. In: *The Metabolic Syndrome at the beginning of the XXI st Century*. Elsevier 2005;(1):6-13.
39. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Pratley RE, Tataranni PA:

Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis* 2002;161:233-242.

40. Kanayama AM, Harris T, Goodpaster BH, Tylavsky F, Cummings SR. Adipocytokines attenuate the association between visceral adiposity and diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2004;27:1375-1380.

41. Pouliot MC, Despres JP, Naudeau A, Moorjani S, Prud' Homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C. Visceral obesity in men: associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41:826-834.

42. Grunfeld C and Feingold KR. The metabolic effects of tumor necrosis factor and others cytokines. *Biotherapy* 1991;3:143-158.

43. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as na endocrine and paracrine organ. *Int J obes* 1998;22:1145-1158.

44. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111-2119.

45. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity induced insulin resistance. *Science* 1996;271:665-668.

46. Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes in accompanied by a loss of insulin receptor mediated signal transduction. *J Biol Chem* 1992;266:21839-21845.

47. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev* 2005;6(1):13-21.

48. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating Adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers,

and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(10):2450-2457.

49. Strachan MWJ, Deary IJ, Ewing FME, Frier BM. Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? *Diabetes Care* 1997;20: 438-445.

50. Stewart R and Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Méd* 1999;16:93-112.

51. Singh-Manoux A, Britton A, Marmot MG. Vascular disease and cognitive function: evidence from the WII Study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1445-1450.

52. Haan MN, Mungas DM, Gonzales HM, Ortiz TA, Acharya A, Jagust WJ. Prevalence of dementia in older Latinos: the influence of type 2 diabetes mellitus, stroke and genetic factors. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:169-177.

53. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L. Diabetes Mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6 year follow-up study. *Neurology* 2004;63:1181-1186.

54. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5:64-74.

55. Biessels GJ, Van der Heide LP, Kamal A, Bley RLAW, Gispen WH. Ageing and diabetes: implications for brain function. *European Journal of Pharmacology* 2002;441:1-14.

56. Smith MA, Sayre LM, Monnier VM, Perry G. Radical AGEing in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1995;18:172-176.

57. Scott RD, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Wiederholt WC. The association of non-insulin-dependent diabetes mellitus and cognitive function in an older cohort. *J Am Geriatr Soc* 1998;46(10):1217-1222.

58. Kumari M and Marmot M. Diabetes and cognitive function in a middle-aged

cohort: findings from the Whitehall II study. *Neurology* 2005;65(10):1597-1603.

59. Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Petrovitch H, Ross GW, Masaki KH, Foley D, Blanchette PL, Harris T, Chen R, White LR. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology* 1999;52(5):971-975.

60. Hiltunen LA, Keinanen-Kiukaanniemi SM, Laara EM. Glucose tolerance and cognitive impairment in an elderly population. *Public Health* 2001;115(3):197-200.

61. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz N, Barrett-Connor E, Krueger K. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* 2004;63:658-663.

62. Xu W, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The effect of borderline diabetes on the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Diabetes* 2007;56:211-216.

63. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkanen L, Helkala EL, Vanhanen M, Hanninen T, Kervinen K, Kesaniemi YA, Riekkinen PJ, Laakso M. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. *BMJ* 1997;315(7115):1045-1049.

64. Kalmijn S, Feskens EJM, Launer LJ, Stijnen T, Kromhout D. Glucose intolerance, hyperinsulinaemia and cognitive function in a general population of elderly men. *Diabetologia* 1995;38:1096-1102.

65. Vanhanen M, Koivisto K, Kuusisto J, et al. Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1998; 21:398-402.

66. Stolck RP, Breteler MM, Ott A, Pols HA, Lamberts SW, Grobbee DE, Hofman A. Insulin and cognitive function in an elderly population. The Rotterdam study. *Diabetes*

Care 1997;20(5):792-795.

67. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Claiborne Johnston, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005;64:277-281.

68. Dik MG, Jonker C, Comijs HC, Deeg DJH, Kok A, Yaffe K, Penninx BW. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care* 2007;30(10):2655-2660.

69. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsicki EM, Harris T, Shorr RI, Tylavsky FA, Newman AB. The metabolic syndrome, inflammation, and risk cognitive decline. *JAMA* 2004;292(18):2237-2242.

70. Biessels GJ, Bravenboer B, Gispen WH. Glucose, insulin and the brain: modulation of cognition and synaptic plasticity in health and disease: a preface. *European Journal of Pharmacology* 2004;490:1-4.

71. Watson GS and Craft S. Insulin resistance, inflammation, and cognition in Alzheimer's disease: Lessons for multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2006;245:21-33.

72. Zhao WQ, Chen H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and insulin receptor in experimental models of learning and memory. *European Journal of Pharmacology* 2004;490:71-81.

73. Kern W, Peters A, Fruehwald-Schultes B, Deininger E, Born J, Fehm HL. Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology* 2001;74:270-280.

74. Craft S, Asthana S, Schellenberg G, Baker L, Cherrier M, et al. Insulina effects on glucose metabolism, memory, and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer's disease differ according to apolipoprotein-E genotype. *Ann N Y Acad Sci*

2000;903:222-228.

75. Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte Jr. D. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology* 1998;50:164-168.

76. Banks WA. The source of cerebral insulin. *European Journal of Pharmacology* 2004;490:5-12.

77. Sugimoto K, Murakawa Y, Zhang W, Xu G, Sima AAF. Insulin receptor in rat peripheral nerve: its localization and alternatively spliced isoforms. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:354-363.

78. McEwen BS, Reagan LP. Glucose transporter expression in the central nervous system: relationship to synaptic function. *European Journal of Pharmacology* 2004;490:13-24.

79. Watson GS and Craft S. Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observations in Alzheimer's disease. *European Journal of Pharmacology* 2004;490:97-113.

80. Carro E and Torres-Aleman I. The role of insulin and insulin-like growth factor I in the molecular and cellular mechanisms underlying the pathology of Alzheimer's disease. *European Journal Pharmacology* 2004;490:127-133.

81. Gasparini L, Gouras GK, Wang R, Gross RS, Beal MF, Greengard P, Xu H. Stimulation of beta-amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling. *J Neurosci* 2001;21:2561-2570.

82. Biessels GJ and Kappelle LJ. Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochemical society* 2005;33(5):1041-1044.

83. Farris W, Mansourian S, Chang Y, et al. Insulin-degrading enzyme regulates

the levels of insulin, amyloid β -protein, and the β -amyloid precursor protein intracellular domain *in vivo*. PNAS 2003;100 (7):4162-4167.

84. Cook DG, Leverenz JB, McMillan PJ, et al. Reduced hippocampal insulin-degrading enzyme in late-onset Alzheimer's disease is associated with the apolipoprotein E- ϵ 4 allele. Am J Pathol 2003;162:313-319.

85. Tarkowski E, Blenow K, Wallin A, Tarkowski A. Intracerebral production of tumor necrosis factor- α , a local neuroprotective agent, in Alzheimer disease and vascular dementia. J Clin Immunol 1999;19:223-230.

86. Hoyer S. Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. European journal of Pharmacology 2004;490:115-125.

87. [http://www.millipore.com/userguides.nsf/a73664f9f981af8c852569b9005b4eee/a8dd176594c9a6c585257259004c6ec8/\\$FILE/hadk1-61k-a.pdf](http://www.millipore.com/userguides.nsf/a73664f9f981af8c852569b9005b4eee/a8dd176594c9a6c585257259004c6ec8/$FILE/hadk1-61k-a.pdf)

88. <http://deltaclon.es/pdf/HADK2-61K-B.pdf>

89. National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the Evidence Report. Bethesda, National Institutes of Health, United States Department of Health and Human Services, 1998

90. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. Primary Care 1994; 21(1):55-67.

91. http://tabnet.datasus.gov.br/cgi-win/SISVAN/CNV/notas_sisvan.html

92. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 2004; 110:227-239.

93. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting

plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.

94. Geloneze B. e Tambascia M.C. Avaliação Laboratorial e Diagnóstico da Resistência Insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50(2):208-215.

95. Folstein, M. The Mini-Mental State Examination In: Crook T, Ferris SH, Bartus R. (Eds). *Assessment in Geriatric Psychopharmacology*, Mark Powley Associates, New Canaan 1983;47-51.

96. Okamoto, IH. Aspectos cognitivos da doença de Alzheimer no teste do relógio: avaliação de amostra da população brasileira. Tese de Doutorado. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 2001

97. Wescheler D. *Wescheler Memory Scale – revised manual*. New York: Psychological Corporation, 1987.

98. Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59(3A):532-536.

99. Excel: Office 2007 System [computer program]. Version 1.0 (USA): Microsoft; 2007.

100. SigmaStat: SigmaStat for Windows [computer program]. Version 2.0. (USA): Jandel Corporation; 1995.

101. Siegel S and Castellan Jr NJ. *Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento*. In: Artmed, editors. 2nd ed. Porto Alegre: Artmed Press; 2006.

102. Sokal RR and Rohlf FJ. *Biometry*. In W.H. Freeman and Company, editors. 3rd ed. New York: W.H. Freeman and Company Press; 1995.

103. Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes* 2004;53:474-478.

104. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome among US

adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356-359.

105. Wannamethee SG, Shaper AG, Morris RW, Whincup PH. Measures of adiposity in the identification of metabolic abnormalities in elderly men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:1313-1321.

106. Cervi A, Franceschini SCC, Priore SE. Análise crítica do uso do índice de massa corporal para idosos. *Rev Nutr* 2005;18(6):765-775.

107. Heiat A, Vaccarino V, Krumholz HM. Na Evidence-Based Assessment of Federal Guidelines for Overweight and Obesity as They Apply to Elderly Persons. *Arch Intern Med* 2001;161:1194-1203.

108. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, Okasaki Y, Ishii T, Nishikai K, Saruta T. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:137-142.

109. Kanayama AM, Harris T, Goodpaster BH, Tylavsky F, Cummings SR. Adipocytokines attenuate the association between visceral adiposity and diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2004;27:1375-1380.

110. Guillet C and Boirie Y. Insulin resistance: a contributing factor to age-related muscle mass loss? *Diabetes Metab* 2005;31:5S20-5S26.

111. Ruige JB, Ballaux DP, Funahashi T et al. Resting metabolic rate is an important predictor of serum adiponectin concentrations: potential implications for obesity-related disorders. *Am J Clin Nutr* 2005;82:21-25.

112. Isik AT, Cankurtaran M, Bozoglu E, Comert B, Doruk H, Mas MR. Is there any relation between insulin resistance and cognitive function in the elderly? *International*

Psychogeriatrics 2007;19(4):745-756.

113. Gorospe EC and Dave JK. The risk of dementia with increased body mass index. *Age and Ageing* 2007;36:23-29.

114. Welsh KA, Butters N, Hughes J, Mohs RC, Heyman A. Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurol* 1991;48:278-281.

115. Bennett IJ, Golob EJ, Parker ES, Starr A. Memory Evaluation in Mild Cognitive Impairment using recall and recognition tests. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2006;28:1408-1422.

116. Backman L, Jones S, Berger AK, et al. Cognitive Impairment in preclinical Alzheimer's disease: a Meta-analysis. *Neuropsychology* 2005;19:520-531.

117. DeCarli C, Frisoni GB, Clark CM et al. Qualitative estimates of Medial Temporal Atrophy as a Predictor of Progression from Mild Cognitive Impairment to Dementia. *Arch Neurol* 2007;64:108-115.

118. Small GW, Kepe V, Ercoli LM, et al. PET of Brain Amyloid and TAU in Mild Cognitive Impairment. *N Engl J Med* 2006; 355:2652-2663.

119. Tyas SL, SalazarJC, Snowdon DA, et al. Transitions to Mild Cognitive Impairments, dementia, and death: findings from the Nun Study. *Am J Epidemiol* 2007;165:1231-1238.

120. Fagan AM, Roe CM, Xiong C, et al. Cerebrospinal Fluid Tau/ β -amyloid₄₂ Ratio as a Prediction of Cognitive Decline in Nondemented Older Adults. *Arch Neurol* 2007;64:E1-E7.

121. Blennow K, Zetterberg H, Minthon L, et al. Longitudinal stability of CSF biomarkers in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 2007;419:18-22.

122. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al. Association between CSF

biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with Mild Cognitive Impairment a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5:228-234.

123. Diniz BSO, Pinto Jr JA, Forlenza OV. Do CSF total tau, phosphorylated tau, and β -amyloid₄₂ help to predict progression of Mild cognitive impairment to Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis of the literature. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2007;1-11.

124. Jack CR, Lowe VJ, Senjem ML, et al. ¹¹C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain* 2008;131:665-680.

8. ANEXOS