

Déficit Cognitivo: mais uma Complicação do Diabetes Melito?

revisão

RESUMO

BIANCA DE ALMEIDA-PITITO
CLINEU DE M. ALMADA FILHO
MAYSA S. CENDOROGLIO

Disciplina de Geriatria e Gerontologia (CMAF, MSC) e Departamento de Medicina Preventiva (BAP) da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM), São Paulo, SP, Brasil.

Com o envelhecimento da população, as doenças crônicas serão mais prevalentes, como o diabetes melito (DM) e aquelas caracterizadas por disfunções cognitivas, como as demências. Alguns estudos mostraram associação do DM e outros fatores de risco cardiovascular associados a distúrbios cognitivos. Além das complicações vasculares, estudos sugerem ação da hiperglicemia e dos produtos avançados finais de glicação (PAFG) em estresse oxidativo e acúmulo de substância β -amilóide intracerebral. Outros fatores também vêm sendo investigados, como o papel da insulinemia, da genética e do IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*). Estudos mostraram que o bom controle glicêmico e a ingestão de dieta rica em gordura poliinsaturada, ômega-3 ou alimentos antioxidantes podem ter papel protetor contra os déficits cognitivos. Esclarecimentos sobre a associação entre DM e cognição e sua fisiopatologia podem ser essenciais para a prevenção e o tratamento de déficits cognitivos, levando a impacto positivo sobre a qualidade de vida dos pacientes idosos com DM. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52/7:1076-1083**)

Descritores: Diabetes melito; Déficit cognitivo; Fatores de risco cardiovascular; Idosos; Demência

ABSTRACT

Cognitive Deficit: Another Complication of Diabetes Mellitus?

As the population getting older, the chronic diseases will be more prevalent as diabetes mellitus (DM) and diseases characterized by cognitive deficits, as dementia. Studies have already shown an association between DM and cardiovascular risk factors associated with cognitive impairment. Besides the vascular complications of DM, studies have proposed the role of hyperglycemia and advanced glycosylation end products (AGEP) causing oxidative stress and β -amyloid protein brain deposition. Other factors have also been investigated, such as the role of insulinemia, genetic and IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*). Some studies showed that good glucose control and intake of poly-unsaturated fat, Omega-3 or anti-oxidative food can play a protector role against cognitive deficits. Improving knowledge about the association between DM and cognition and its physiopathology, can be essential for the prevention and treatment of cognitive impairment, leading to a beneficial impact on the quality of life of elderly patients with DM. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52/7:1076-1083**)

Keywords: Diabetes mellitus; Cognitive deficit; Cardiovascular risk factors; Elderly; Dementia

INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população brasileira está ocorrendo de maneira tão rápida que entre 1960 e 2050 o Brasil passará da 16a para a 6a posição mundial em número absoluto de indivíduos com 60 anos ou mais (1).

Recebido em 13/8/2007
Aceito em 7/7/2008

É esperado que as doenças crônicas sejam mais prevalentes, principalmente as de grande impacto em saúde pública, como o diabetes melito (DM) e as doenças caracterizadas por disfunções cognitivas, por exemplo, as demências.

Em populações regionais brasileiras, a frequência de demência varia de 5,9% a 13% em indivíduos maiores de 60 anos (2). Entre os tipos de demência, a doença de Alzheimer (DA) é a mais comum, correspondendo a 55% dos quadros demenciais após os 65 anos, seguida pela demência vascular, 20%, e pela demência por corpúsculos de Levy, 20% (2).

O DM tem impacto importante na população idosa, sendo freqüente tanto em idosos da comunidade quanto em grupos específicos. Um estudo multicêntrico evidenciou DM em 13% de 2.196 idosos entre 65 e 96 anos, atendidos em ambulatórios de cardiologia e geriatria de instituições brasileiras (1). Alguns estudos encontraram associação entre a prevalência de diabetes e as síndromes geriátricas. Observou-se aumento de risco de queda, fraturas e alterações cognitivas em idosos diabéticos (3,4). A importância desses acometimentos na faixa etária geriátrica é tão ou mais importante do que a ocorrência de complicações vasculares, uma vez que levam à alteração de capacidades funcionais física e cognitiva.

McGuire, Ford e Ajani (5) avaliaram o impacto das alterações cognitivas em indivíduos com DM, mostrando que aqueles pacientes com diabetes que também apresentavam alteração cognitiva grave tiveram 20% mais propensão a morrer e 13% mais chance de incapacidade funcional quando comparados àqueles com alteração cognitiva leve ou sem alteração cognitiva. Outros estudos mostraram que pacientes com diabetes que já apresentavam complicação crônica microvascular, como a retinopatia, tiveram pior desempenho em testes cognitivos do que aqueles sem retinopatia (6,7). Entre os testes cognitivos empregados nesses estudos estavam a resolução de problemas complexos e abstratos, o coeficiente intelectual (QI), o processamento de informação, a atenção e a concentração e os testes de funções frontais e executivas (6,7). Porém, esses trabalhos não determinam relação causa-efeito e é importante ressaltar que pacientes com alterações cognitivas tendem a ter mais dificuldade em aderir às medidas necessárias para o bom controle glicêmico, com maior possibilidade de complicações crônicas do DM.

Em concordância com a fisiopatologia das complicações vasculares, pacientes com diabetes apresentaram

risco relativo maior do que 3 para desenvolver demência vascular (8). Mas, a associação com outros tipos de demência também já foi descrita e alguns estudos mostraram que pacientes com diabetes apresentavam risco de 40% a 200% de desenvolver qualquer tipo de demência, incluindo DA (9,10). Da mesma forma, o DM quase dobrou o risco de apresentar demência no estudo de Rotterdam, no qual o risco atribuível de diabetes para demência foi de 8,8% (10).

O estudo de uma coorte de Israel avaliou a associação entre diabetes diagnosticado na vida adulta (1963-1968) e demência evidenciada mais de três décadas depois (1999-2001) (11). Dos 1.892 indivíduos avaliados quanto à função cognitiva, 16,3% tiveram diagnóstico de demência, porquanto a maioria dos casos era de DA (82%). Os autores observaram que pacientes com diagnóstico de DM em 1963 tiveram maior chance de ter demência (odds ratio 2,83, IC 95% 1,40-5,71) quando comparados com indivíduos sem diabetes (11).

A importância do tempo de diagnóstico do diabetes em quadros demenciais foi investigada por Grodstein e cols. (12). O total de 2.374 mulheres do Nurses' Health Study, de 70 a 78 anos, sem doença cardiovascular (DCV), foi avaliado com quatro testes cognitivos pelo telefone (Telephone Interview of Cognitive Status – TICS, evocação de memória imediata e tardia por meio do East Boston Memory Test e fluência verbal). As mulheres com diabetes tiveram escores mais baixos nos testes cognitivos quando comparadas àquelas sem diabetes. Os resultados apontaram risco relativo para escores mais baixos de 2,16 (IC 95% 1,10-4,21) nas pacientes com DM, visto que aquelas com diabetes há mais de cinco anos tiveram risco ainda maior, de 3,18 (IC 95% 1,53-6,61). Os pacientes em tratamento medicamentoso para o diabetes apresentaram risco relativo de 0,83 (IC 95% 0,19-3,71), enquanto o risco relativo de ter diabetes não medicada foi de 3,04 (IC 95% 1,43-6,44). Os autores concluem que um tempo mais longo de diabetes pode estar associado a pior desempenho em avaliação cognitiva e que o tratamento medicamentoso poderia ter impacto benéfico nesta avaliação (12).

Não obstante os achados anteriormente descritos, ainda não há consenso na literatura, pois alguns estudos não encontraram associação independente entre DM e demência (13-16). É importante ressaltar que vários desses estudos com resultados controversos apresentam pequeno número de pacientes e avaliação da cognição por período curto (17-19). Estudo transversal, que avaliou 50 adultos de 34 a 65 anos com DM tipo 2

(DM2), mostrou que a lentificação psicomotora foi associada com pior controle metabólico mas, aprendizagem, memória e capacidade de solucionar problemas não foram diferentes entre pacientes com e sem diabetes (15). A associação entre DM e DA também não foi evidenciada em um estudo longitudinal, porém a hipótese de que tolerância à glicose diminuída estivesse relacionada com demência de causa vascular foi sustentada pelos autores do artigo (13). Corroborando esses achados, Biessels e cols. não encontraram alteração significativa da cognição em 40 pacientes com DM tipo 1 (DM1) maiores de 50 anos quando comparados a um grupo-controle, e concluem sugerindo que a exposição crônica à hiperglicemia nesse tipo de pacientes talvez não seja suficiente para um impacto considerável no cérebro. Apesar disso, esse estudo detectou maior número de queixas cognitivas e de depressão entre os pacientes com DM (16).

Diante dessas controvérsias, é aventada a hipótese de que as duas comorbidades, diabetes e distúrbios cognitivos, são entidades comuns nos idosos, e que seria difícil avaliar a associação sem a interferência do fator idade. Nesse sentido, estudos feitos em indivíduos mais jovens poderiam ser modelos interessantes, capazes de evidenciar a influência das alterações metabólicas do DM no desenvolvimento de déficits cognitivo, independente da idade. Nesse intuito, 309 indivíduos com diagnóstico de DM e 597 com diagnóstico de tolerância à glicose diminuída, com média de idade de 56 anos e sem sintomas de acidente vascular cerebral, foram submetidos a testes cognitivos avaliando memória e fluência verbal e apresentaram baixo desempenho na avaliação cognitiva (20). Em um outro estudo, entre 71 pacientes com DM1 há cerca de 20 anos, aqueles com início da doença antes dos 7 anos (26 indivíduos) de idade apresentavam ventrículos de maior volume nos exames de imagem de estrutura cerebral, além de pior desempenho nos testes intelectuais do que os pacientes com DM diagnosticado após os 7 anos (21). A associação do DM1 com distúrbios cognitivos corrobora a hipótese de que essa associação reflita mais uma complicação diabética do que confluência de duas doenças frequentes nos idosos (21,22).

A investigação dos prováveis mecanismos dessa associação ajudaria a definir a influência das alterações metabólicas do DM na função cognitiva e seria útil para entendimento, tratamento e prevenção das duas entidades.

MECANISMOS PROPOSTOS PARA A ASSOCIAÇÃO DE DM E DÉFICITS COGNITIVOS

Diversos trabalhos têm procurado explicações para a associação entre diabetes e disfunções cognitivas. É conhecido que as disfunções cognitivas podem ocorrer por comprometimento vascular, formação de placas de neurofibrilas e, talvez, por alterações no metabolismo da glicose.

É comum a presença concomitante de doença aterosclerótica e demência em idosos, uma vez que o aumento da idade representa importante fator de risco para ambos os agravos. A demência de causa vascular ou a DA são difíceis de serem diferenciadas. Na DA, é observada a formação de placas de neurofibrilas no sistema nervoso central (SNC) por aumento da concentração cerebral da proteína β -amilóide. O acúmulo desta proteína pode ser por causa da maior produção ou da menor remoção dela no SNC. A β -amilóide é uma proteína solúvel degradada por duas enzimas: a enzima degradadora de insulina (EDI) e a neprililina, além de poder ser removida pela micróglia. A substância β -amilóide também pode causar toxicidade neuronal quando sofre alterações e se torna menos solúvel, independentemente da formação de placas. É comum a associação de ambas como causa de disfunção cognitiva.

Em relação ao metabolismo da glicose nas demências, Sasaki e cols. (23) mostraram PAFGs em placas do SNC em indivíduos com DA, mesmo em estágios iniciais da doença. Nesse mesmo estudo, os autores relatam aumento do número de receptores dos PAGFs no cérebro de indivíduos com DA que eram ativados pela proteína β -amilóide, aumentando o estresse oxidativo e conseqüente dano celular (23).

Na literatura, essas relações metabólicas não estão completamente esclarecidas. Alguns achados trouxeram informações sobre o papel da hiperglicemia e dos produtos avançados finais de glicação (PAFG), da insulina, da hipoglicemia, da IGF-1, da apolipoproteína e4 e da genética.

Papel da hiperglicemia e da hipoglicemia

Um episódio de hipoglicemia pode levar a déficit cognitivo temporário, porém o efeito a longo prazo de episódios recorrentes de hipoglicemia na função cognitiva é controverso. Alguns estudos mostraram que a hipoglicemia desencadeava uma cascata de eventos – produção de aminoácidos, influxo de cálcio, ativação de

proteases –, que culminava em lesão de estrutura cerebral (24,25). Porém, no The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), episódios repetidos de hipoglicemia não foram associados com deterioração de nenhum dos domínios cognitivos, em 266 pacientes avaliados (26).

Considerando alterações em córtex cerebral, a atrofia do SNC foi encontrada em estudo que incluiu pacientes com diabetes tipo I (27). Os autores aventam que hipoglicemia ou hiperglicemia, doença micro e macrovascular e alterações hormonais e de citocinas poderiam explicar tal atrofia (27). Da mesma maneira, outras alterações estruturais cerebrais foram descritas, porém não está definido se estão ou não relacionadas às variações glicêmicas. Essas alterações estruturais foram encontradas no hipocampo de indivíduos com DM, como a remodelação de neurônios CA3 com retração e simplificação de dendritos apicais e redução do número das vesículas pré-sinápticas (7). Outro componente importante para a memória é o potencial de longa duração que pode estar reduzido em pacientes com DM, em virtude de alteração no receptor NMDA (N-methyl-D-aspartate) do hipocampo, responsável pela homeostase do cálcio neuronal (7,10). A redução da atividade da NOS (*Nitric Oxide Synthase*), que também favorece a redução do potencial de longa duração, também já foi descrita em hipocampo de pacientes com DM (7).

Papel dos produtos avançados finais de glicação

Os PAFG no DM são resultados da reação que ocorre entre glicose e diversas proteínas e lipídeos. Os PAFG são responsáveis por danos em tecido vascular (endotelial), no DNA e nas mitocôndrias cerebrais, e pelo aumento de resposta inflamatória e concentração de radicais livres (11). Além desses efeitos, os PAFG têm papel na formação de placas β -amilóide e neurofibrilas, que estão relacionadas à fisiopatologia das demências.

Papel da insulina

Estudos epidemiológicos encontraram associação positiva entre hiperinsulinemia e alteração cognitiva ou mesmo demência tipo Alzheimer em humanos (28,29), enquanto, em estudos experimentais, a infusão de insulina cerebral melhorou a memória de ratos (30). O paradoxo desses resultados entre animais e humanos

poderia ser explicado porque, nos humanos, a hiperinsulinemia encontrada foi resultante de resistência à insulina (RI), caracterizando deficiência funcional desse hormônio (31). Além disso, estudos recentes sugerem que a EDI em neurônios e micróglia é responsável pela degradação da β -amilóide. Sendo assim, a hiperinsulinemia competiria pela ação da enzima resultando prejuízo na degradação da amilóide.

Receptores de insulina já foram associados com função cognitiva e doença degenerativa (11). Nesse sentido, o hipocampo é crucial para memória declarativa (32) e pode estar envolvido na fisiopatologia de distúrbios cognitivos, uma vez que é uma região com alta concentração de receptores de insulina e transportadores intracelulares de glicose (33).

Papel da IGF-1

Entre as alterações metabólicas do diabetes melito está a regulação alterada de *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), com conseqüente déficit de IGF-1 (34). O déficit de IGF-1 está associado a alterações neuronais, como distrofia neuroaxonal. A suscetibilidade à redução do IGF-1 pode predispor a apoptose celular (7).

Considerações sobre genética

O alelo e4 da apolipoproteína E é produzido pelo fígado e pelos astrócitos no SNC e está presente em cerca de 25% da população geral. A apolipoproteína E e4 (APOEe4) tem papel no metabolismo do colesterol e depuração da β -amilóide (35). A associação entre diabetes e demência foi mais forte quando o indivíduo era portador de um ou mais alelos da APOE4O no estudo *Honolulu-Asia Aging* (11).

Uma região do cromossomo 10, próxima do gene da EDI, foi relacionada com início tardio de DA e maior concentração da β -amilóide 42 (36,37). Estudo experimental mostrou que o rato com gene da EDI deletado desenvolveu hiperinsulinemia, intolerância à glicose e níveis elevados de β -amilóide no cérebro (36).

ASSOCIAÇÃO DA ATEROSCLEROSE E DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR COM DEMÊNCIA

Muitos dos fatores de risco para aterosclerose e DCV também são conhecidos como fatores de risco para as demências, assim como para o diabetes (38). Em um estudo anatomopatológico foram dissecadas as artérias de 54 cé-

rebros de adultos caucasianos, sendo 22 sem demência e 18 com DA. A oclusão arterial > 80% estava presente em 22% das artérias examinadas dos indivíduos com DA contrastando com 4,7% das artérias do grupo sem demência. Nesse estudo, as mulheres com DA apresentavam maior gravidade das alterações patológicas, maiores níveis de colesterol total, LDL colesterol e triglicérides (39). Grammas e cols. (40,41) identificaram a secreção de um fator neurotóxico por microvasos formados em regiões de hipofluxo, o que corrobora a hipótese de que a DA deva sofrer influência de alterações vasculares relacionadas à angiogênese patológica pós-isquemia (40).

A dislipidemia e os fatores envolvidos na gênese da placa de ateroma são outros fatores de risco CV que vêm sendo investigados na DA. Pligielli, Konopka e Pack-Chung (42) evidenciaram que o aumento de colesterol na membrana neuronal induziu tanto à aterosclerose quanto à produção de β -amilóide, por meio da ativação da acetil-coenzima A-colesterol acil-transferase (ACAT). Essa enzima foi capaz de produzir grânulos intracelulares de colesterol (fase do processo aterosclerótico), além de estimular a proteína precursora do amilóide (PPA), favorecendo a formação de β -amilóide (42). Outro estudo identificou que as plaquetas, importantes na cascata da formação da placa aterosclerótica, seriam responsáveis por mais de 90% da PPA e da β -amilóide circulante (43).

Em relação à obesidade, um estudo acompanhou mais de 1.000 mulheres por 18 anos e observou que aquelas que evoluíram com síndrome demencial tendiam a ser mais obesas (44). Os autores constataram que cada aumento de um ponto no índice de massa corporal (IMC) elevava o risco de DA em 36% (44).

O risco de síndrome demencial esteve aumentado em presença de hipertensão arterial em vários estudos (41,45), mas é importante ressaltar que a hipertensão em idosos é acompanhada de muitos outros fatores de risco para DCV e demência.

A inflamação está associada tanto à aterosclerose quanto ao declínio cognitivo. Nesse sentido, uma hipótese a ser considerada é a de que essas entidades possam ser decorrentes de respostas “exacerbadas de adaptação”. Durante milhares de anos, o organismo humano selecionou processos de adaptação ao estresse, como o armazenamento de energia e a resposta inflamatória. Se esses processos fossem perpetuados por algum motivo, ocorreria acúmulo dos seus produtos, como os marcadores inflamatórios e a substância β -amilóide.

O macrófago é importante mediador desse processo inflamatório, uma vez que produz substâncias como citocinas, fatores de crescimento, enzimas, complementos, fatores de coagulação e espécies reativas de oxigênio. É possível a presença de inflamação no SNC, mesmo que haja barreira hematoencefálica íntegra, pois a atividade da micróglia no SNC é equivalente a do macrófago em sangue periférico. Apesar de a seqüência precisa de eventos não estar clara, esses produtos são encontrados em sítios patológicos da DA e, acredita-se, que estejam envolvidos nos danos e morte neuronais (46).

A atividade aumentada do sistema renina-angiotensina-aldosterona também foi evidenciada em cérebro de pacientes com DA em estudo imunohistoquímico, principalmente em neurônios piramidais que são os mais afetados nesse tipo de demência. A ativação do receptor de angiotensina I pela angiotensina II leva a aumento da inflamação vascular. Corroborando esse dado, o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina II estiveram associados à melhora da memória em estudo experimental (43).

IMPACTO DO TRATAMENTO DO DM E COMORBIDADES ASSOCIADAS EM FUNÇÕES COGNITIVAS

Aventa-se a possibilidade de que muitas intervenções poderiam reduzir o declínio cognitivo em pacientes com DM, mas os estudos nessa área ainda são escassos.

É conhecido que fatores de risco cardiovasculares sofrem influência de hábitos de vida, como dieta alimentar e atividade física, mas sua participação no risco de desenvolver déficits cognitivos ainda não foi completamente esclarecida. Até o momento, existem evidências de que a dieta rica em gordura saturada ou trans aumentou o risco para disfunção cognitiva. Estudos experimentais e o *Rotterdam Study* mostraram que a dieta rica em gordura poliinsaturada, ômega-3 ou alimentos antioxidantes (como espinafre e morango) protege contra déficits cognitivos e pode até mesmo melhorar a memória (47-49). Nesse contexto, um estudo mostrou redução do risco de piora do desempenho cognitivo em indivíduos de meia-idade quando havia consumo adequado de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa ômega-3 (AGPCL) (50). Em relação a exercícios físicos, um estudo transversal e um longitudinal mostraram que a atividade física também tem papel benéfico,

uma vez que o melhor condicionamento cardiovascular foi capaz de reduzir os efeitos deletérios da idade na cognição e na estrutura cerebral (22,51).

O bom controle glicêmico é uma meta no manejo do DM e foi capaz de melhorar a função cognitiva de pacientes com diabetes em estudos de curta duração (de 3 a 6 meses) (52,53). Em um outro estudo com 145 pacientes com DM2, o bom controle do diabetes esteve associado com melhora cognitiva após 24 semanas de tratamento medicamentoso por via oral, porém não houve diferença entre o uso de sulfoniluréia ou de tiazolidinedionas (TZD) (54). A insulinoterapia tem mostrado efeitos controversos. Alguns estudos evidenciaram melhora na função cognitiva, enquanto outros verificaram piora e mesmo elevação dos níveis de β -amilóide intracerebral (55,56).

O benefício do uso da estatina em prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares é bem estabelecido. Estudos epidemiológicos, com delineamento e população variáveis, mostraram redução do risco de desenvolver DA de 40% a 70% com uso de estatina (57,58). Apesar de a limitação desses estudos certificar relação causal entre o uso de estatinas e a redução no risco de DA, a consistência dos achados é relevante. Achados de estudo experimental sugerem que a estatina seja capaz de reduzir a atividade da PPA na produção de β -amilóide (42). De modo controverso, alguns estudos controlados com placebo não mostraram efeito benéfico da estatina em deterioração cognitiva em idosos (59,60). Não obstante a avaliação de população numerosa, esses últimos estudos foram de curta duração (3 a 5 anos), o que poderia não evidenciar, de fato, efeitos da estatina no SNC, já que o colesterol tem meia-vida de cerca de 6 meses no cérebro.

Considerando o papel da inflamação na DCV e na demência, especula-se o benefício do uso de antiinflamatórios não-esteróides (AINES) nessas entidades clínicas. Achados de estudos transversais e longitudinais mostraram benefício do uso crônico (> 2 anos) de doses baixas de aspirina e AINES na DA (61). O mecanismo sugerido de ação dos AINES seria por meio da inibição da COX1 e COX2, que estão presentes na micróglia. Além disso, estudo experimental mostrou redução de β -amilóide cerebral pelos AINES em cultura de células (62). O ácido acetilsalicílico já é comprovadamente medicação que previne eventos cardiovasculares, incluindo acidente vascular cerebral (63), o que implicaria efeito benéfico na prevenção do componente vascular das demências.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como os idosos representam grande parte da população portadora de diabetes, o espectro das complicações do DM tende a aumentar. Como visto anteriormente, além das conhecidas complicações cardiovasculares e neurológicas, o DM tem sido associado a aumento de risco para declínio cognitivo e físico, quedas e depressão, entidades nosológicas comumente encontradas no processo de envelhecimento humano.

Alguns mecanismos fisiopatológicos vêm sendo estudados, como elo de ligação entre alterações metabólicas do diabetes e disfunção cognitiva, como alterações vasculares, acúmulo de β -amilóide intracerebral, alteração de estruturas cerebrais e processo inflamatório que levam à lesão neuronal. Porém, os estudos não evidenciaram correlação entre episódios recorrentes de hipoglicemia e o desenvolvimento de distúrbios cognitivos progressivos.

Com base nesses dados, alguns autores investiram na hipótese de prevenção e controle de disfunção cognitiva por meio de melhor controle do diabetes e das doenças associadas. Muitos estudos foram capazes de mostrar resultados compatíveis com essa hipótese, incluindo tratamento farmacológico de DM, dislipidemia e hipertensão arterial e dieta rica em poliinsaturados e ômega-3.

As metas de controle do diabetes para indivíduos jovens ou idosos são as mesmas. Porém, nos pacientes idosos, esse controle é mais complexo, uma vez que o perfil é mais heterogêneo, incluindo desde pacientes com diagnóstico recente de diabetes e sem complicações, até aqueles mal controlados por vários anos, já com acometimentos importantes neuropáticos e/ou vasculares que influenciam o *status* funcional. O que significa que diferentes intervenções possam ter impactos e conseqüências muito particulares, dependendo das condições prévias de controle alcançadas.

Para pacientes frágeis, com dificuldades em aderir às recomendações propostas, aos controles agressivos de pressão, lipídeos e glicose podem não garantir os mesmos benefícios comprovados em indivíduos mais jovens, além da chance de levar a situações de risco, como hipotensão e hipoglicemia. Nesses indivíduos, o controle deve ter como meta a manutenção da qualidade de vida, por meio da prevenção das descompensações hipo e hiperglicêmicas.

O DM e os distúrbios cognitivos são entidades relevantes por suas prevalências e impacto na saúde e na qualidade de vida das populações com expectativa de

vida cada vez mais longa. A maior chance de comprovar os benefícios do controle da DM na prevenção de quadros de déficit cognitivo é reconhecer e entender a fisiopatologia dessa associação e implementar estudos clínicos de longa duração e acompanhamento.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Taddei CFG, Moraes JC, Wajngarten M, Libberman A, Santos SC, Savioli F, et al. Estudo multicêntrico de idosos atendidos em ambulatórios de cardiologia e geriatria de instituições brasileiras. *Arq. Bras. Cardiol.* 1997;69(5):327-33.
2. Manfrim A, Schimdt SL. Diagnóstico diferencial das demências. In: Freitas EV, Py L, Cançado FAX, Doll J, Gorzoni ML, editores. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
3. Gregg EW, Engelgau ME, Narayan KMV. Cognitive decline, physical disability, and other unappreciated outcomes of diabetes and aging (Editorial). *BMJ.* 2002;325:916-7.
4. Strachan MWJ, Frier BM, Deary IJ. Type 2 diabetes and cognitive impairment. *Diabet Med.* 2003;20:1-2.
5. McGuire LC, Ford ES, Ajani UA. The impact of cognitive functioning on mortality and the development of functional disability in older adults with diabetes: the second longitudinal study on aging. *BMC Geriatr.* 2006;6:1-7.
6. Ferguson SC, Blane A, Perros P, et al. Cognitive ability and brain structure in type 1 diabetes: relation to microangiopathy and preceding severe hypoglycemia. *Diabetes.* 2003;52:149-56.
7. Klein PJ, Waxman SG. The brain in diabetes: molecular changes in neurons and their implications for end-organ damage. *Lancet Neurol.* 2003;2:548-54.
8. Luchsinger JA, Tang M, Stern Y, Shea S, Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol.* 2001;154:635-41.
9. Leibson CK, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, et al. The risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol.* 1997;145:301-8.
10. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology.* 1999;53:1937-42.
11. Beeri MS, Goldbourt U, Silverman JM, Noy S, Schmeidler J, Ravona-Springer R, et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology.* 2004;63:1902-7.
12. Grodstein F, Chen J, Wilson RS, Manson JE. Type 2 diabetes and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Diabetes Care.* 2001;24:1060-5.
13. Curb JD, Rodriguez BL, Abbott Rd, Petrovitch H, Ross GW, Masaki KH, et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology.* 1999;52:971.
14. Macknight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I. Diabetes mellitus and risk for Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002;14:77-83.
15. Ryan CM, Geckle MO. Circumscribed cognitive dysfunction in middle-aged adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1486-93.
16. Brands AMA, Kessels RPC, Hoogma RPLM, Henselmans JML, van der Beek Boter JW, Kappelle LJ, et al. Cognitive performance, psychological well-being, and brain magnetic resonance imaging in older patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006;55:1800-6.
17. Marchasson I, Dubroca B, Manciet G, Decamps A, Emeriau JP, Dartigues JF. Prevalence of diabetes and effect on quality of life in older French living in the community: the PAQUID Epidemiological Survey. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45:295-301.
18. Lowe LP, Tranel D, Wallace RB, Welty TK. Type II diabetes and cognitive function: a population-based study of Native Americans. *Diabetes Care.* 1994;17:891-6.
19. Cosway R, Strachan MW, Dougall A, Frier BM, Deary IJ. Cognitive function and information processing in type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2001;18:803-10.
20. Kumari M, Marmot M. Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort. Findings from the Whitehall II study. *Neurology.* 2005;65:1597-603.
21. Ferguson SC, Blane A, Wardlaw J, Frier BM, Perros P, McCrimmon RJ, et al. Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. *Diabetes Care.* 2005;28:1431-7.
22. Brands AMA, Biessels GJ, De Hann EHF, Kapelle LJ, Kessels RPC. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance. *Diabetes Care.* 2005;28:726-35.
23. Sasaki N, Fukatsu R, Tsuzuki K, et al. Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Am J Pathol.* 1998;153:1149-55.
24. Brands AM, Kessels RP, de Haan EH, Kapelle LJ, Biessels GJ. Cerebral dysfunction in type 1 diabetes: effects of insulin, vascular risk factors and blood-glucose levels. *Eur J Pharmacol.* 2004;490:159-68.
25. Perros P, Deary IJ, Sellar RJ, Best JJ, Frier BM. Brain abnormalities demonstrated by magnetic resonance imaging in adult IDDM patients with and without a history of recurrent severe hypoglycemia. *Diabetes Care.* 1997;20:1013-8.
26. Austin EJ, Deary IJ. Effects of repeated hypoglycemia on cognitive function. A psychometrically validated reanalysis of the diabetes control and complications trial data. *Diabetes Care.* 1999;22:1273-7.
27. Lobnig BM, Kromeke O, Optenhostert-Porst C, Wolf OT. Hippocampal volume and cognitive performance in long-standing type 1 diabetic patients without macrovascular complications. *Diabet Med.* 2006;23:32-9.
28. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkanen L, Helkala E-L, Vanhanen M, Hänninen T, et al. Essential hypertension and cognitive function: the role of hyperinsulinemia. *Hypertension.* 1993;22:771-9.
29. Stolk RP, Breteler MMB, Ott A, Pols HAP, Lamberts SWJ, Grobbee DE, et al. Insulin and cognitive function in an elderly population: the Rotterdam Study. *Diabetes Care.* 1997;20:792-5.
30. Park CR, Seeley RJ, Craft S, Woods SC. Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. *Physiol Behav.* 2000;68:509-14.
31. Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte D. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology.* 1998;50:164-8.

32. Squire LR. Memory and the hippocampus a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev.* 1992;99:195-231.
33. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol.* 2004;3:169-78.
34. Bereket A, Lang CH, Wilson TA. Alterations in the growth hormone/insulin-like growth factor axis in insulin-dependent diabetes mellitus. *Horm Metab Res.* 1999;31:172-81.
35. Martins IJ, Hone E, Foster JK, Sunram-Lea SI, Gnjec A, Fuller SJ, Nolan D, et al. Apolipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes, and the convergence of risk factors with Alzheimer's disease and cardiovascular disease. *Mol Psychiatry.* 2006;11:721-36.
36. Galasko D. Insulin and Alzheimer's disease. *Neurology.* 2003;60:1886-7.
37. Bertram L, Blacker D, Mullin K, et al. Evidence for genetic linkage of Alzheimer's disease to chromosome 10q. *Science.* 2000;290:2302-3.
38. Kivipelto M, Helkala E, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ.* 2001;322:1447-51.
39. Beach TG. The history of Alzheimer's disease: three debates. *J Hist Med Allied Sci.* 1987;42:327-49.
40. Grammas P, Moore P, Weigel PH. Microvessels from Alzheimer's disease brain kill neurons in vitro. *Am J Pathol.* 1999;154:337-42.
41. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Soinene H, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ.* 1996;322:1447-51.
42. Pligielli L, Konopka G, Pack-Chung E. Acyl-coenzima A: cholesterol acyltransferase modulates the generation of the amyloid beta-peptide. *Nat Cell Biol.* 2001;3:905-12.
43. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet.* 2004;363:1139-46.
44. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:1524-8.
45. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *JAMA.* 1991;265:3255-64.
46. Yasojima K, Schwab C, McGeer AG, McGeer PL. Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2000;887:80-9.
47. Kalmijn S, Launer LJ, Ou A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam study. *Ann Neurol.* 1997;42:776-82.
48. Lim GP, Calon F, Morihara T, Yang F, Teter B, Ubeda O, et al. A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. *J Neurosci.* 2005;25:3032-40.
49. Solfrizzi V, Panza F, Torres F, Mastrolanni F. High monosaturated fatty acid intake protects against age-related cognitive decline. *Neurology.* 1999;52:1563-9.
50. Decsi T, Minda H, Hermann R, Kozari A, Erhardt E, Burus I, et al. Polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocyte membrane lipids of diabetic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002;67(4):203-10.
51. Colcombe JS, Kramer AF, Erickson KI, Sealf P, McAuley E, Cohen NJ, et al. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:3316-21.
52. Gradman TJ, Laws A, Thompson LW, Reaven GM. Verbal learning and/or memory improves with glycemic control in older subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41:1305-12.
53. Meneilly GS, Cheung E, Tessier D, Yakura C, Tuokko H. The effect of improved glycemic control on cognitive functions in the elderly patient with diabetes. *J Gerontol.* 1993;48:M117-21.
54. Strachan MWJ. Insulin and cognitive function in humans: experimental data and therapeutic considerations. *Biochem Soc Trans.* 2005;33:1037-40.
55. Craft S, Asthana S, Newcomer JW, Wilkinson CW, Matos IT, Baker LD, et al. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:1135-40.
56. Logroscino G, Kang JH, Grodstein F. Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70-81 years. *BMJ.* 2004;328:548.
57. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet.* 2000;356:1627-31.
58. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community dwelling elderly people. *Arch Neurol.* 2002;59:223-30.
59. Shepherd J, Blaw JG, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623-30.
60. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized-controlled placebo trial. *Lancet.* 2002;360:7-22.
61. Etminan M, Gill S, Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2003;327:128.
62. Weggen S, Eriksen JL, Das P, Sagi SA, Wang R, Pietrzik CU, et al. A subset of NAIADs lower amyloidogenic A β independently of cyclooxygenase activity. *Nature.* 2001;414:212-6.
63. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration.* *BMJ.* 1994;308:81-106.

Endereço para correspondência:

Maysa Seabra Cendoroglo
DIGG, Unifesp
Rua Francisco de Castro, 105 – Vila Clementino
04020-050 São Paulo, SP
E-mail: maysasc@uol.com.br