

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Gabriel Carvalho Degiovanni

**ASSOCIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO
CARDIOVASCULARES COM OS TIPOS DE DEMÊNCIA EM
DIABÉTICOS**

Ribeirão Preto
2013

Gabriel Carvalho Degiovanni

ASSOCIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO
CARDIOVASCULARES COM OS TIPOS DE DEMÊNCIA EM
DIABÉTICOS

Dissertação apresentada ao Departamento
de Clínica Médica para obtenção do título
de Mestre em Investigação Biomédica

Orientador: Prof. Dr. Julio Cesar Moriguti

Ribeirão Preto
2013

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, chefe e amigo, Dr Julio Cesar Moriguti, pela oportunidade de ser seu orientando e pela confiança depositada no meu esforço e capacidade. Agradeço pela disponibilidade de atenção sempre que foi necessário, principalmente na reta final de redação da dissertação.

Agradeço às nutricionistas minhas colegas de trabalho, pela paciência em momentos de estresse e pela cobertura das escalas e das atividades quando precisei me ausentar para dedicar às disciplinas e ao projeto.

Agradeço à minha esposa pelo apoio e incentivo à continuidade do estudo, principalmente nos momentos de desânimo e insatisfação diante dos imprevistos.

Agradeço também aos meus pais que me proporcionaram condição de estudar, permitindo que eu pudesse alcançar objetivos como este, o mestrado.

Aos meus tios, que se colocaram a disposição para auxiliar na correção e redação do texto final, demonstrando preocupação com o andamento e conclusão da pós graduação.

Meu agradecimento aos cuidadores e pacientes que, de forma direta ou indireta contribuíram para obtenção dos dados e informações que compuseram meu trabalho.

RESUMO

Degiovanni, GC. Associação dos Fatores de Risco Cardiovasculares com os tipos de demência em diabéticos. 2013. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Clínica Médica, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

O crescente aumento no número de idosos na população mundial aumenta a preocupação, pelos profissionais da saúde, com relação à prevenção e manejo de doenças associadas ao envelhecimento. A demência, uma das doenças mais comuns e mais devastadoras em idosos, incide em 4,6 milhões de casos em todo o mundo e manifesta-se em idosos acima de 65 anos e principalmente acima de 85 anos de idade. Os dois tipos mais comuns de demência é a doença de Alzheimer (DA), seguida da demência vascular (DV), as quais partilham muitas características comuns patológicas, sintomáticas e neuroquímicas. Entre os principais fatores de risco para demência estão a idade, baixa escolaridade, hipertensão (HAS), cardiopatias, dislipidemias (DLP), sobrepeso/obesidade, genética, tabagismo, etilismo, acidente vascular cerebral (AVC) e o diabetes. Diante da sobreposição de causas e fatores de risco para as demências mais comuns, a identificação das alterações cognitivas associada à identificação de doenças cardiovasculares, seria extremamente importante. A associação dos principais fatores de risco cardiovasculares (FRCV) com a idade e o tipo das demências foi avaliada neste estudo, em 2 grupos de idosos diabéticos com DA (n=47) e demência mista ou vascular (n=49). Os resultados foram obtidos pelo teste t-student, qui-quadrado e apresentados os valores de Odds Ratio Bruto e Ajustado. O controle glicêmico não apresentou diferença entre os indivíduos das duas demências nem relação com a idade do caso novo. A presença de hipertensão e dislipidemia foram os principais FRCV encontrados. Estes e outros fatores como obesidade, tabagismo e fibrilação atrial não demonstraram associação com a idade e o tipo da demência. O AVC e o gênero masculino tiveram associação com a demência vascular. A presença marcante de FRCV além do diabetes nos dois tipos principais de demência, reforça a hipótese de sobreposição de causas e das formas de manifestação das demências e a dificuldade em identificá-las.

Palavras chave: Demência, Diabetes, Fatores de Risco Cardiovasculares.

ABSTRACT

The increase in the number of elderly in the world population increases concern by health professionals, regarding prevention and management of diseases associated with aging. Dementia, one of the most common and devastating diseases in the elderly, falls at 4.6 million cases worldwide and is manifested in the elderly over 65 and mostly above 85 years of age. The two most common types of dementia is Alzheimer's disease (AD), followed by vascular dementia (VD), which share many common pathological features, symptomatic and neurochemical. Among the main risk factors for dementia are age, low education, hypertension (HBP), heart disease, dyslipidemia (DLP), overweight / obesity, genetics, smoking, alcoholism, cerebral vascular accidents (CVA) and diabetes. Given the overlapping causes and risk factors for the most common dementia, identification of cognitive changes associated with identification of cardiovascular diseases would be extremely important. The association of major cardiovascular risk factors (CVRF) with age and type of dementia was assessed in this study in two groups of elderly diabetic patients with AD (n = 47) and mixed or vascular (n = 49) dementia. The results were obtained by Student's t test, chi-square values and presented Adjusted Odds Ratio. Glycemic control did not differ between individuals of the two dementias or relationship with the age of the diagnosis. The presence of hypertension and dyslipidemia were the main CVRF found. These and other factors such as obesity, smoking and atrial fibrillation showed no association with age and type of dementia. The CVA and male gender were associated with vascular dementia. The striking presence of CVRF besides diabetes in the two main types of dementia reinforces the hypothesis of overlapping causes and manifestations of dementia and the difficulty in identifying them.

Key words: Dementia, Diabetes, Cardiovascular Risk Factors.

LISTA DE ABREVIATURAS

1. Demência de Alzheimer (DA)
2. Oligômeros ligantes derivados de beta amiloide (ADDLs)
3. Demência Vascular (DV)
4. Doença vascular cerebral (DVC)
5. Hipertensão (HAS)
6. Dislipidemia (DLP)
7. Acidentes Vascular Cerebral (AVCs)
8. Fibrilação Atrial (FA)
9. Hemoglobina Glicosilada (HbA1c)
10. Demência Fronto Temporal (DFT)
11. Demência mista ou vascular (Mvasc)
12. Idade do caso novo (ICN)
13. Fatores de Risco Cardiovasculares (FRCV)
14. Diabetes Mellitus (DM)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados sobre tipo de tratamento e duração do diabetes mellitus da amostra inicial

Tabela 2. Valores de HbA1c de acordo com o tipo de demência

Tabela 3. Dados gerais descritivos da amostra

Tabela 4. Valores de idade do caso novo (ICN) de acordo com tipo da demência

Tabela 5. Associação entre as variáveis e o tipo de demência (MVasc)

Tabela 6. Associação entre as variáveis e a faixa etária do caso novo (ICN≤70 anos)

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Box Plot: Valores de HbA1c segundo tipo de demência.

Gráfico 2. Dispersão: Idade (anos) do caso novo (ICN) x Valores de HbA1c

Gráfico 3. Box Plot: Idade (anos) do caso novo (ICN) segundo tipo de demência

Gráfico 4. Dispersão: Idade (anos) do caso novo (ICN) x FRCV

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO	09
2.1. Objetivos Específicos.....	09
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	10
3.1. Análise Estatística	10
4. RESULTADOS.....	12
4.1. Diabetes.....	12
4.2. Idade do Caso Novo	16
4.3. Fatores de Risco Cardiovasculares.....	17
5. DISCUSSÃO	20
5.1. Diabetes.....	21
5.2. Idade do Caso Novo	22
5.3. Fatores de Risco Cardiovasculares.....	23
6. CONCLUSÃO	25
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

1. INTRODUÇÃO

O número crescente de idosos é característica marcante na população mundial e está diretamente relacionado aos avanços na qualidade de vida, ocorrendo em paralelo às transformações políticas, tecnológicas e socioeconômicas. Conseqüentemente a preocupação por parte dos profissionais da saúde com relação à prevenção e manejo de doenças associadas ao envelhecimento tem aumentado.

O número de pessoas com idade de 60 anos ou mais vem aumentando gradativamente e os idosos que em 1991 representavam 7,3% da população mundial, em 2025 irão representar 15% (GUS, 1999). Este crescimento se faz de forma mais acelerada nos países em desenvolvimento, embora a proporção de idosos permaneça maior nos países desenvolvidos. No Brasil, estimativas apontam que o país deve passar de 14,9 milhões em 2013 a 58,4 milhões (26,7%) de idosos até 2060. A expectativa de vida neste período deve alcançar 81 anos. (IBGE, 2010)

O envelhecimento reduz sistematicamente o grau e a qualidade de interação social. Além disso, ocasiona modificações no indivíduo, tanto na estrutura orgânica, como no metabolismo, no equilíbrio bioquímico, na imunidade, na nutrição e nos mecanismos funcionais. Este processo torna o indivíduo vulnerável às doenças degenerativas de começo insidioso, como as cardiovasculares, cerebrovasculares, câncer, os transtornos mentais, os estados patológicos que afetam os sentidos e o sistema locomotor.

Com o avanço da idade, o sistema cardiovascular passa por uma série de alterações, como a diminuição da distensibilidade da aorta e das grandes artérias, comprometimento da condução cardíaca e redução na função barorreceptora.

Dados epidemiológicos mostram que a maior causa de mortalidade precoce no Reino Unido é a doença cardiovascular. A doença coronariana é fator de risco encontrado em 70 a 80% dos indivíduos, tanto em homens como em mulheres (FHSG, 1994), sendo a insuficiência cardíaca congestiva a causa mais comum de hospitalização na população idosa norte americana (TRESCH, 1997). Assim, as preocupações com as doenças cardíacas e as medidas preventivas e terapêuticas tornam-se o foco principal de muitos estudos sobre doenças crônicas em idosos.

A demência, é também uma das doenças mais comuns e mais devastadoras em idosos. Estima-se a incidência de 4,6 milhões em todo o mundo a cada ano e previsão do número de pessoas afetadas para o ano de 2040 é de 81,1 milhões (FERRI et al., 2005).

Demência é a forma mais grave de envelhecimento patológico do cérebro, definida pela coexistência de distúrbios de memória e déficit em pelo menos uma outra função cognitiva (comprometimento do pensamento abstrato ou julgamento; afasia, apraxia, agnosia, dificuldade de construção ou mudança de personalidade), com um impacto significativo sobre as atividades da vida diária (RITCHIE; LOVESTONE, 2010).

Existem diversas formas de se classificar as demências, podendo ser pela idade de início da manifestação (senis / pré-senis), pela região neuroanatômica comprometida ou padrão neuropsicológico observado (corticais, subcorticais, corticossubicorticais), possibilidade de tratamento (reversível ou irreversível) e lesão estrutural (primária ou secundária). Em outras palavras, as demências diferem entre si quanto à natureza da degeneração e a área do cérebro onde as perdas de tecido tendem a ocorrer. Essas diferenças fazem com que essas demências se apresentem de formas diferentes e progridam de maneiras diversas (CAIXETA, 2006).

A demência manifesta-se em idosos acima de 65 anos e principalmente acima de 85 anos de idade, onde estão 50% dos casos e é chamada de demência tardia. Pode ocorrer abaixo dos 65 anos, mas a incidência é menor que 1% dos casos. (FRATIGLIONI; DE RONCHI; AGUERO-TORRES, 1999)

A progressão da doença pode ser dividida em três fases, sendo a inicial com duração de um a três anos, a intermediária até dez anos e a fase mais avançada de oito a doze anos. Caracteriza-se por sintomas mais leves no início, com discreto prejuízo de memória, déficit de atenção ou dificuldade de orientação espacial e temporal, evoluindo nas próximas fases para importante perda de memória e comprometimento da capacidade de aprendizado. A dependência e incapacidade total para atividades diárias, sobrecarregando familiares e cuidadores é marcante na fase mais avançada. Este fator na maioria das vezes é determinante para institucionalização dos pacientes (CHUNG; CUMMINGS, 2000; MACHADO, 2002).

Entretanto, a variedade de alterações cognitivas, comportamentais e motoras apresentadas pode dificultar o diagnóstico da doença.

A etiologia mais comum de demência é a doença de Alzheimer (DA), uma demência degenerativa caracterizada pelo aumento da produção de oligômeros ligantes derivados de beta amiloide no cérebro (conhecidos como "ADDLs"), em virtude do rompimento de um processo homeostático de regulação nesta produção. O excesso de ADDLs hiperfosforilam uma proteína denominada *tau* e favorecem a formação de

emaranhados neurofibrilares e placas neuríticas, que são responsáveis pela degeneração neuronal e celular (KRONER, 2009)

Por outro lado, Bishop e Robinson (2002) questionaram a total responsabilidade da beta amiloide na manifestação da demência, sugerindo que este peptídeo tem papel neuroprotetor (funcionando como reparador neuronal em pequenas quantidades) e não neurotóxico em muitas situações. Estes autores recomendam que se aguarde até que todos os resultados de estudos com terapias antiamilóide possam determinar se esta hipótese é realmente a verdadeira.

A demência vascular (DV), a segunda forma mais comum, pode ter diferentes causas e manifestações clínicas variáveis, que não seguem padrão único em virtude da localização e extensão das lesões. Na maioria das vezes, ocorre como consequência direta do tempo de exposição aos fatores de risco cardiovasculares com o envelhecimento, bem como das doenças cerebrovasculares e seus desfechos (como a ocorrência de acidente vascular cerebral e infarto) (CAIXETA, 2006).

Esses dois tipos de demência, DA e DV, partilham muitas características comuns patológicas, sintomáticas e neuroquímicas. Tanto que, tratamentos colinérgicos que têm demonstrado alguma eficácia a longo prazo na DA estão agora sendo avaliados para o tratamento da demência relacionada com a doença vascular cerebral (DVC).

Do ponto de vista clínico, DA e DV são síndromes demenciais que muitas vezes não são facilmente diferenciadas, especialmente porque na DV, nem sempre a partir da doença de pequenos vasos se encontra um déficit focal e uma história esclarecida de acidente vascular cerebral (AVC).

Houve reconhecimento recente de que a demência em idosos é uma extensão de doenças, com DA pura e DV representando os dois extremos, e a demência "Mista" (DA com componente vascular) no centro e talvez compreendendo a maioria dos casos.

A demência mista, uma entidade nosológica caracterizada pela ocorrência simultânea de eventos característicos de DA e DV, raramente é diagnosticada na clínica, à medida que a maioria dos procedimentos de diagnóstico é tendenciosa para um diagnóstico da DA (KALARIA, 2002).

Estima-se, de acordo com estudos patológicos, que mais de um terço dos pacientes com DA apresentem também lesões vasculares e, proporção similar de pacientes com DV exibam alterações patológicas características de DA (KALARIA; BALLARD, 1999). A presença de lesões vasculares nos pacientes com DA pode estar subestimada e parece estar associada à deterioração clínica mais rápida (ROMÁN, 2002).

Embora historicamente clínicos e pesquisadores tenham tentado distinguir DA e DV e seus fatores de risco, evidências crescentes indicam que os dois transtornos se sobrepõem de forma significativa e que as doenças podem ser sinérgicas (GELDMACHER, 2010).

Estudo publicado em 2002 (KALARIA, 2002) identificou as sobreposições, bem como algumas das diferenças nos sintomas cognitivos e não-cognitivos entre as demências vasculares e de Alzheimer.

Apesar do número de similaridades entre DA e DV, a demência mista distingue-se pela relativa função superior para a memória verbal de longo prazo e maior comprometimento da função frontal executiva (TIERNEY et al., 2001).

Estudos epidemiológicos identificaram a DA como responsável por 50 a 60% dos casos de demência e a DV como 15 a 20% dos casos em países europeus e da América do Norte. Takada e cols (2003) verificaram diagnósticos de 275 pacientes com demência em hospital universitário público de São Paulo, de 1991 a 2001, onde encontraram casos de DA em 59,6% e DV em 13,4% dos pacientes. Outro estudo, realizado no município de Catanduva (SP), a DA foi responsável por 55% dos casos e a DV por 9,3% (HERRERA et al., 2002). Para países asiáticos como o Japão e a China, a prevalência de DV atinge 50% dos casos (FUJISHIMA; KIYOHARA, 2002).

A necessidade de diagnóstico diferencial correto entre as várias formas de demência é fundamental para ampliação do conhecimento acerca dos aspectos envolvidos, trazendo importância às pesquisas clínicas. Hoje apenas o estudo anatomopatológico constitui-se padrão ouro de diagnóstico na área (CAIXETA, 2006).

Ainda assim, estudos de autópsia revelam que 58% dos diagnósticos de DA por critérios clínicos mostram coexistência de lesões neurodegenerativas e vasculares (FERNANDO; INCE, 2004).

De qualquer forma, a avaliação neuropsicológica é um componente crucial em qualquer avaliação de pacientes com suspeita de demência, mesmo considerando ainda a grande dificuldade de estabelecer limite e diferença entre os déficits cognitivos normais e os quadros demenciais.

Entre os principais fatores de risco para demência estão a idade, baixa escolaridade, hipertensão (HAS), diabetes, cardiopatias, dislipidemias (DLP), sobrepeso/obesidade, genética, tabagismo, etilismo e AVCs. Outros fatores ainda podem ser considerados de risco ou mesmo confundidores para o diagnóstico da demência, como a depressão, doença de Parkinson e hipotireoidismo (CAIXETA, 2006).

A investigação das potenciais causas de demência tem-se baseado em estudos observacionais que buscam associar fatores de exposição e demência. Alguns destes fatores são modificáveis ou ainda não estão bem esclarecidos. Além disso, observamos que muitos dos fatores de risco para demência confundem-se ou se sobrepõem aos fatores de risco para doenças cardiovasculares.

A idade é o principal fator de risco independente para demência de Alzheimer e as taxas de incidência e prevalência dobram a cada 5 anos depois dos 65 anos de idade. A manifestação acontece normalmente acima de 65 anos e a taxa mais elevada ocorre na população acima de 75 anos. A prevalência de demência aumenta significativamente com a idade, mas não com a mesma intensidade nas faixas etárias mais avançadas.

Dentre os fatores de risco potencialmente modificáveis podemos considerar a hipertensão, como um dos fatores de risco mais estudados e que especialmente na meia-idade aumenta a probabilidade de desenvolver demência (QIU; WINBLAD; FRATIGLIONI, 2005).

A hipertensão arterial sistólica (HAS) na vida adulta aumenta o risco de demência 25 a 30 anos depois (KIVIPALTO et al., 2001) e o tratamento regular da hipertensão com antihipertensivos, pode inclusive reduzir em 33% o risco de demência vascular (VAN DIJK et al. 2004).

A obesidade (GOROSPE; DAVE, 2007) e a dislipidemia (REITZ et al., 2004), embora ainda menos estudados e controversos são também reconhecidos fatores de risco modificáveis. Em alguns estudos observou-se que o colesterol elevado na meia idade pode aumentar o risco de demência de Alzheimer (KIVIPALTO et al., 2001).

Quanto à fibrilação atrial (FA) também já foi demonstrado ter alguma associação com dano cognitivo, principalmente para idosos mais jovens (<75 anos), quando considerado histórico de AVCs (OTT et al., 1997). Outro estudo populacional identificou associação da FA com AVCs e não com a demência, avaliando idosos com mais de 85 anos (RASTAS et al., 2007).

O tabagismo é discutido como fator de risco para lesões cerebral pré-clínicas, o que implicaria nos desenvolvimento de demência. No entanto, os infartos cerebrais causados pelo tabagismo têm mostrado resultados com associações positivas e negativas com a demência.

A hipertensão, fibrilação atrial, aterosclerose, tabagismo e obesidade, além da ligação com a doença cardiovascular e à demência vascular, têm também mostrado aumentar o risco de demência de Alzheimer substancialmente (OTT et al., 1997; 1999).

Da mesma forma, estudos recentes sugerem que infarto cerebral pode ocasionar mudanças características na demência de Alzheimer (o infarto pode ser causa não identificada em 50% dos casos). Um estudo publicado em 1997 concluiu que o acúmulo de beta amiloide isoladamente não foi suficiente para causar demência de Alzheimer; no entanto, houve a manifestação da demência em quase todos os indivíduos que apresentaram doenças vasculares concomitantes (SNOWDON et al., 1997).

Diante disso, a doença cardiovascular poderia acelerar o processo patológico para desencadear a demência e ao mesmo tempo favorecer idosos com demência de Alzheimer a manifestar a síndrome demencial. Estudo longitudinal recente sugeriu que a contribuição vascular para a demência de Alzheimer é provavelmente aditivo, embora não necessariamente, independente da via de beta amiloide (LO; JAGUST, 2012).

Se aceitarmos a sobreposição de causas e fatores de risco para estas duas demências mais comuns, a identificação das alterações cognitivas precocemente, associada à identificação de doenças cardiovasculares, seria extremamente importante (VICARIO et al., 2012). Políticas de saúde poderiam unir esforços para prevenção e manejo dos fatores de risco, reduzindo o impacto das complicações associadas, incluindo a redução da incidência da demência. A atuação multiprofissional teria papel fundamental para alcançar este objetivo.

Outros fatores como o IMC elevado, a adiposidade, a glicemia de jejum alterada e principalmente o diabetes também são como responsáveis pelo aumento substancial no risco para DA (LUCHSINGER, 2010).

O diabetes em particular tem impacto importante na população idosa, sendo frequente tanto em idosos da comunidade quanto em grupos específicos. Um estudo multicêntrico evidenciou diabetes mellitus em 13% de 2.196 idosos entre 65 e 96 anos, atendidos em ambulatórios de cardiologia e geriatria de instituições brasileiras (TADDEI et al., 1997).

Estudos longitudinais populacionais têm mostrado que o diabetes é um fator de risco independente para a demência (BIESSELS et al., 2006; MULLER et al., 2007) e seus principais subtipos como a de Alzheimer (OTT et al., 1999; PEILA; RODRIGUEZ; LAUNER, 2002; XU et al., 2004) e demência vascular (HAYDEN et al., 2006; MACKNIGHT et al., 2002), apesar de achados controversos terem sido registrados (AKOMOLAFE et al., 2006; HASSING et al., 2002; ARVANITAKIS et al., 2006). Alguns autores concluem ainda que um tempo mais longo de diabetes pode estar associado com

pior desempenho em avaliação cognitiva e que o tratamento medicamentoso poderia ter impacto benéfico nesta avaliação (GRODSTEIN et al., 2001).

Alguns mecanismos biológicos têm sido postulados como forma pela qual o diabetes pode aumentar o risco de DA.

A resistência insulínica pode ser um dos gatilhos para o desenvolvimento da DA. A hiperinsulinemia compensatória induzida no cérebro, propicia a secreção de beta amiloide e reduz a degradação da mesma, pela competição de enzima responsável (GASPARINI; XU, 2003).

Em uma outra hipótese, a presença de inúmeros marcadores inflamatórios no diabetes seriam também contribuintes para o desenvolvimento da demência de Alzheimer (MCGEER PL; ROGERS; MCGEER EG, 2006).

Os efeitos tóxicos da hiperglicemia causam anormalidades funcionais e estruturais progressivas no cérebro, bem como favorecem a formação de emaranhados neurofibrilares (pela sinalização de hiperfosforilação da proteína *tau*) e placas neuríticas que caracterizam a demência de Alzheimer (KORF et al., 2006). Ainda, indicam que o grau de hiperglicemia está relacionado com as medidas da função cognitiva. (RORIZ FILHO et al., 2009; GAO et al., 2008; SHORR et al., 2006).

Outros achados importantes reforçam a relação entre duração e gravidade do diabetes tipo II e o grau de envolvimento do sistema nervoso periférico, função cognitiva e neuropatia periférica (XU et al., 2009). Porém, nenhuma destas hipóteses tem sido comprovada.

Caracterizar o controle glicêmico ao longo dos anos, principalmente em abordagens transversais é amplamente discutível. A hemoglobina glicosilada (HbA1c), comumente é utilizada para caracterização do controle glicêmico por ser considerada como representativa da média ponderada global das glicemias médias diárias (incluindo glicemias de jejum e pós-prandial), durante os últimos 2 a 3 meses.

Estudos considerando indivíduos com diabetes têm mostrado que há uma associação positiva entre a HbA1c e os níveis de glicose de jejum e pós prandiais. Desta forma, a hiperglicemia crônica tem sido associada com o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares do diabetes. Todavia, autores demonstraram que a hiperglicemia aguda pode ter efeito adicional à hiperglicemia crônica na indução de dano aos tecidos. Afirmam que a propensão à nefropatias diabéticas, retinopatias e doenças cardiovasculares é variável entre os indivíduos (BEISSWENGER, 2010; BONORA, 2002).

Desta forma, a HbA1c não detectaria precocemente a maioria das vias de glicação e vias oxidativas que causam estas complicações, alertando que estudos com novos biomarcadores são necessários (BEISSWENGER, 2010), não havendo valores ideais para HbA1c. (MARCOVECCHIO; LUCANTONI; CHIARELLI, 2011).

Como o diabetes é conhecido por aumentar risco de doença cerebrovascular, sua associação com demência vascular é mais compreensível (CUKIERMAN; GERSTEIN; WILLIAMSON, 2005).

A grande dificuldade encontrada pelos estudos em esclarecer a relação entre o diabetes e o diagnóstico clínico da demência de Alzheimer sustenta-se principalmente na possibilidade do idoso desenvolver danos microvasculares, os quais isoladamente ou juntos com os aspectos patológicos da demência de Alzheimer, podem ou não ser determinantes para o desenvolvimento da demência.

As diferenças nos resultados entre os estudos também podem ser explicadas pelas diferentes metodologias e populações de estudo (SAVVA et al., 2009; HAROUTUNIAN et al., 2008).

O estudo de Ahtiluoto e cols (2010) registrou dentre suas limitações o fato de nenhum marcador bioquímico ter sido analisado, bem como a duração do diabetes ou o controle glicêmico. De qualquer forma, concluiu que o declínio cognitivo em indivíduos diabéticos é associado à atrofia cerebral acelerada, sem conseguir identificar os fatores de risco específicos para aceleração deste processo (REIJMER et al., 2011).

Possivelmente outros mecanismos têm papel adicional ou de interação nas fases iniciais do processo demencial. Estudos futuros deveriam examinar fatores de risco para declínio cognitivo ao longo do tempo, para identificação de outros fatores que possam contribuir para o risco de demência em pacientes diabéticos.

Considerando que ainda hoje há grandes problemas que envolvem o diagnóstico correto da etiologia das síndromes demenciais, assim como a sua identificação precoce, o estudo dos fatores de risco pode representar alguma promessa de avanços da terapêutica.

2. OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi avaliar a possível associação dos fatores de risco cardiovasculares na manifestação das demências em idosos diabéticos.

2.1 Objetivos Específicos

1. Caracterizar o diabetes mellitus nesta amostra de indivíduos com demência, quanto à duração, controle glicêmico e o tipo de tratamento utilizado.
2. Caracterizar os grupos de demência quanto às idades no caso novo, número e tipo de fatores de risco cardiovasculares.
3. Comparar a frequência dos tipos de fatores de risco cardiovasculares e testar a associação com a idade do diagnóstico e o tipo da demência.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP (nº1328/2011), foi analítico retrospectivo e a amostra inicial foi constituída de 127 pacientes com diagnósticos de demência e diabetes, para caracterização do tipo de demência mais prevalente e o tipo de tratamento para o diabetes.

Foram incluídos na pesquisa os pacientes que apresentavam diagnósticos confirmados de demência e diabetes anterior à data do caso novo, com exames bioquímicos de hemoglobina glicosilada, em acompanhamento no Ambulatório de Demência (GEDEM) do HCRP.

Em um segundo momento, para as demais análises estatísticas, foram excluídos 31 pacientes com Insuficiência renal crônica (em virtude da interferência nos valores de HbA1c) ou com demências do tipo Lewy e Demência Fronto Temporal (DFT), restando 96 idosos que foram divididos em 2 grupos das principais demências.

A coleta das informações necessárias foi realizada ao longo de 9 meses por meio de avaliação dos prontuários dos pacientes selecionados. Foram coletadas as seguintes informações: gênero, o tempo do início dos sintomas a idade/data de diagnóstico da demência, tipo da demência, tempo do diagnóstico e tipo de tratamento para o diabetes, bem como o registro de AVCs prévios e de fatores de risco cardiovasculares como hipertensão, dislipidemia, obesidade, fibrilação Atrial e tabagismo.

Também foi realizada consulta ao prontuário eletrônico para coleta das informações de exames de hemoglobina glicosilada (HbA1C). As medidas de HbA1c coletadas foram as datadas mais próximas à idade do diagnóstico demencial. As atividades foram desenvolvidas nos Ambulatórios de Geriatria e no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do Hospital das Clínicas;

3.1 Análise estatística

Os 96 pacientes foram divididos em 2 grupos, sendo grupo de demência de Alzheimer (DA) e grupo com demências mista e vascular (MVasc).

Para as análises estatísticas, utilizou-se o software SAS® 9.

A comparação entre os grupos em relação às variáveis quantitativas foi realizada pelo teste de t-Student para amostras independentes, comparando-se as médias.

A correlação entre as variáveis quantitativas foi testada pelo coeficiente de correlação de Spearman e a associação entre as variáveis qualitativas, pelo Teste Qui-Quadrado e o Teste exato de Fisher.

Para identificar os fatores de risco associados à faixa etária e o tipo de demência, foi utilizado o método de regressão logística simples e múltipla (HOSMER E LEMESHOW 2000) para a estimação do Odds Ratio Bruto e Ajustado.

Para análise de regressão, as variáveis idade e número de FRCV foram categorizadas da seguinte forma:

- ICN: ≤ 70 anos e > 70 anos
- FRCV: < 3 FRCV e ≥ 3 FRCV

4. RESULTADOS

4.1 Diabetes

A partir da amostra inicial de 127 pacientes diabéticos e incluindo todos os tipos de demências deste ambulatório, observou-se que 54 idosos (42,5%) apresentavam diagnóstico de demência de Alzheimer, 44 idosos (34,6%) diagnóstico de demência Mista, 15 idosos (11,8%) diagnóstico de demência Vascular e 14 idosos (11,1%) outros tipos de demências.

Quanto ao tipo de tratamento utilizado para o controle glicêmico, 79 idosos (62,3%) utilizavam antidiabético oral, dos quais os principais eram a glibenclamida (65% dos casos) e a metformina (35% dos casos). Os usuários de antidiabético oral tinham em média 12 anos de duração do diabetes até diagnóstico demencial. Outros 11 idosos (8,7%) que utilizavam insulina tinham média de 26 anos de duração do diabetes. Dez idosos (7,8%) utilizavam a combinação de medicação oral e subcutânea e tinham em média 14 anos de diabetes e, ainda 27 idosos (21,2%) não usavam medicação e tinham média de 5 anos de duração do diabetes (tabela 1).

Tabela 1 - Dados sobre tipo de tratamento antidiabético e duração do diabetes da amostra inicial

n = 127	Nenhum n= 27 (21,2%)	Antidiabético n = 79 (62,3%)	Combinação n= 10 (7,8%)	Insulina n= 11 (8,7%)
Média (anos)	5	12	14	26

Não foi feita diferenciação quanto ao tipo do diabetes mellitus apresentado, no entanto, observou-se durante a coleta que apenas 4 idosos apresentavam o tipo I.

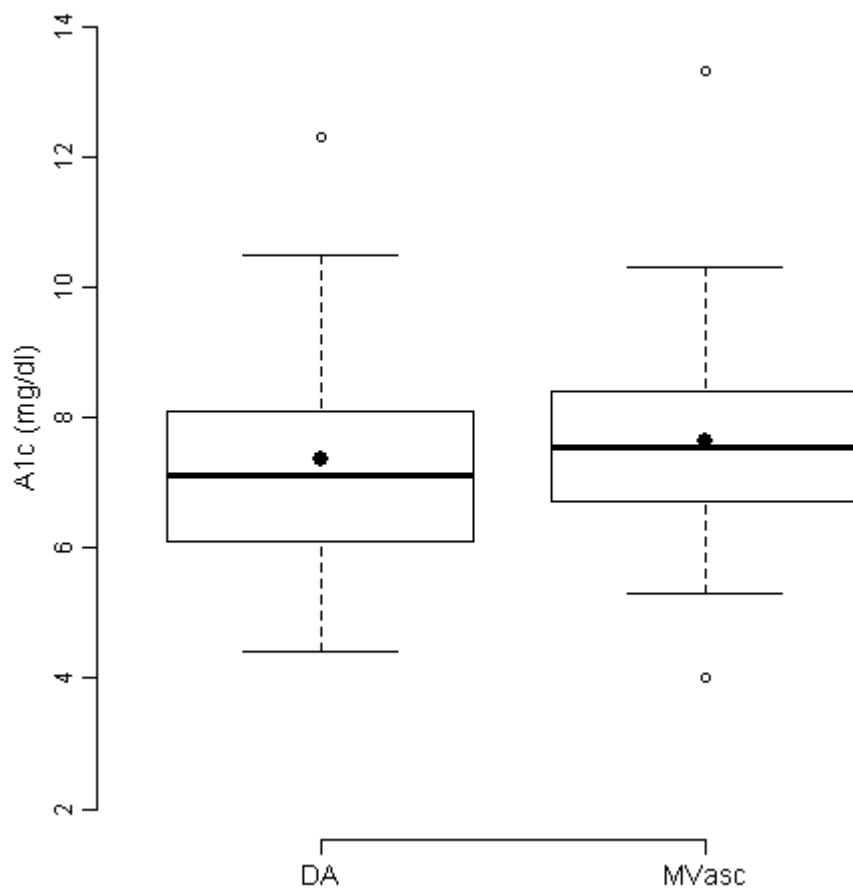
Posteriormente, os idosos com demências de Alzheimer (DA) e Mistas ou Vasculares (MVasc), foram divididos em dois grupos.

Na tabela 2 estão descritos os valores de HbA1c para caracterização dos diabéticos dos dois grupos no momento mais próximo ao diagnóstico da demência. Não observou-se diferença entre os grupos ($p>0,05$). A representação no gráfico 1 permite comparação visual entre os grupos.

Tabela 2 - Valores de HbA1c de acordo com o tipo de demência

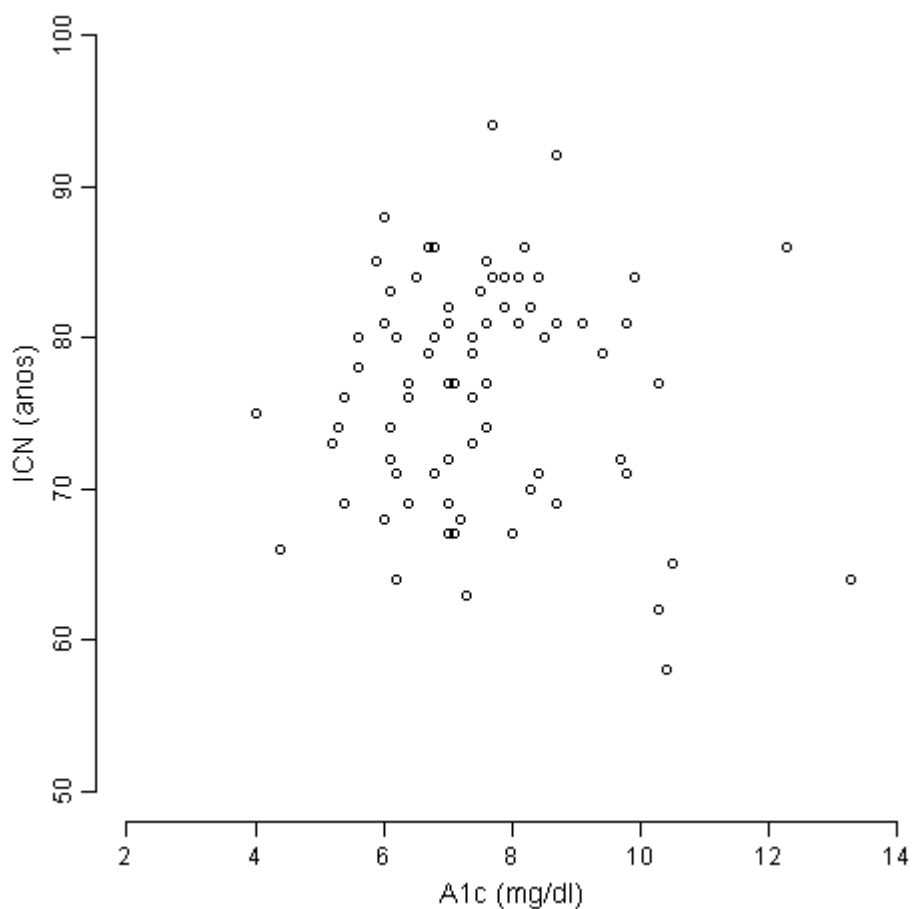
Grupo	N	Média	DP	IC 95%	Valor p
MVasc	36	7,65	1,69	(7,07-8,22)	0,47
DA	39	7,36	1,65	(6,83-7,90)	

Gráfico 1 – Valores de HbA1c segundo tipo de demência



Após descrever o perfil do controle glicêmico dos grupos, testou-se a relação de linearidade entre as idades de caso novo e os valores de HbA1c (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Idade (anos) do caso novo (ICN) x Valores de HbA1c



Analisando o gráfico acima, observa-se ausência de relação linear entre as variáveis, bem como a ausência de correlação (Spearman rho = 0,07 / p = 0,57).

Após caracterização do diabetes, as características gerais dos grupos, como gênero, idade, número e tipos de fatores de risco cardiovasculares foram descritas conforme a tabela 3.

Tabela 3 - Dados gerais descritivos da amostra

	DA n (%)	MVasc n (%)	
Gênero			
Masculino	6 (12,8)	18 (36,7)	
Feminino	41 (87,2)	31 (63,3)	
ICN (anos)			
Média	76,2	76,9	
Mediana	78,0	77,0	
Máximo	92	94	
Mínimo	78	62	
ICN*			
≤ 70 anos	13 (27,7)	11 (22,5)	
> 70 anos	34 (72,3)	32 (77,6)	
FRCV			
0	2 (4,2)	0 (0)	
1	6 (12,8)	3 (6,1)	
2	22 (46,8)	25 (51,0)	
3	14 (29,8)	18 (36,8)	
4	3 (6,4)	3 (6,1)	
FRCV**			
< 3	30 (63,8)	28 (57,1)	
≥ 3	17 (36,2)	21 (42,9)	
Obesidade	18 (38,3)	16 (32,7)	p=0,56
Hipertensão Arterial	43 (91,5)	49 (100,0)	p=0,05
Dislipidemia	26 (55,3)	36 (73,5)	p=0,06
Tabagismo	14 (29,8)	15 (30,6)	p=0,93
Fibrilação Atrial	3 (6,4)	3 (6,1)	p=0,99
AVC	3 (6,4)	19 (38,8)	p<0,01

* ICN categorizada para duas faixas etárias

** FRCV categorizada para menos de 3 e 3 ou mais FRCV

Nota-se que o gênero feminino prevalece na amostra, com 87,2% dos casos na demência de Alzheimer e 63,3% dos casos na demência Mista/Vascular.

4.2 Idade do caso novo

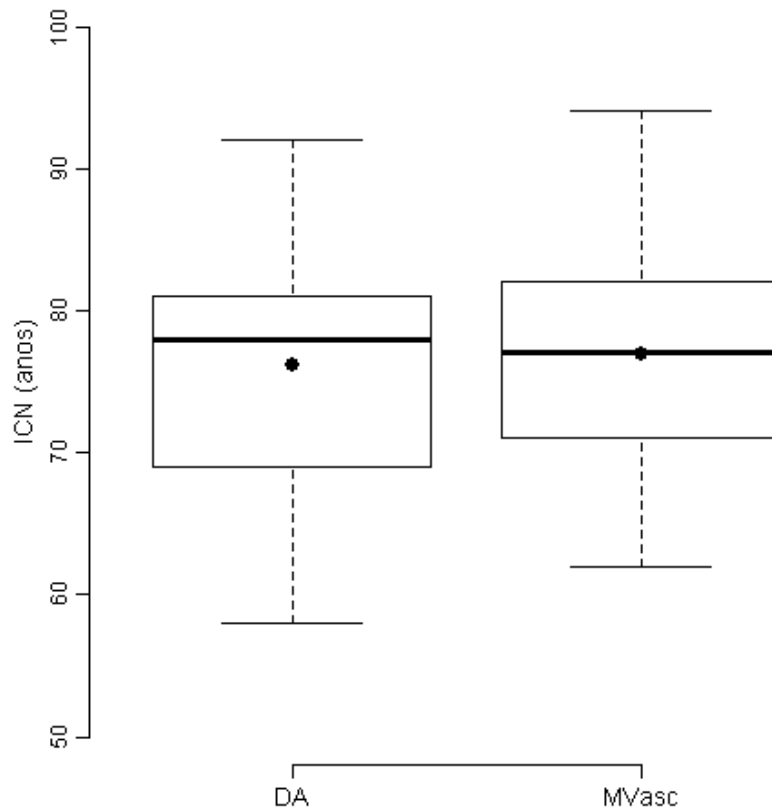
O estudo identificou que, para os 96 indivíduos, o tempo decorrido do início do aparecimento dos sintomas, como alterações de comportamento e memória, que normalmente são identificados por parentes e/ou cuidadores, até o momento do diagnóstico da síndrome demencial, foi de 3 meses a 6 anos. A média observada foi de 2 anos até a confirmação diagnóstica.

Já a média da idade do caso novo (ICN) para os dois grupos não apresentou diferença ($p > 0,05$), conforme podemos observar na tabela 4 e no gráfico 3.

Tabela 4 - Valores de idade do caso novo (ICN) de acordo com tipo da demência

Grupo	N	Média	DP	IC 95%	Valor p
MVasc	49	76,92	7,06	(74,89-78,95)	0,64
DA	47	76,21	7,50	(74,01-78,42)	

Gráfico 3 – Idade (anos) do caso novo (ICN) segundo tipo de demência



Observou-se ainda que, dos 96 indivíduos da amostra, 5 (5,2%) indivíduos apresentaram demência antes dos 65 anos e 43 (44,8%) indivíduos após os 80 anos de idade.

4.3 Fatores de Risco Cardiovasculares (FRCV)

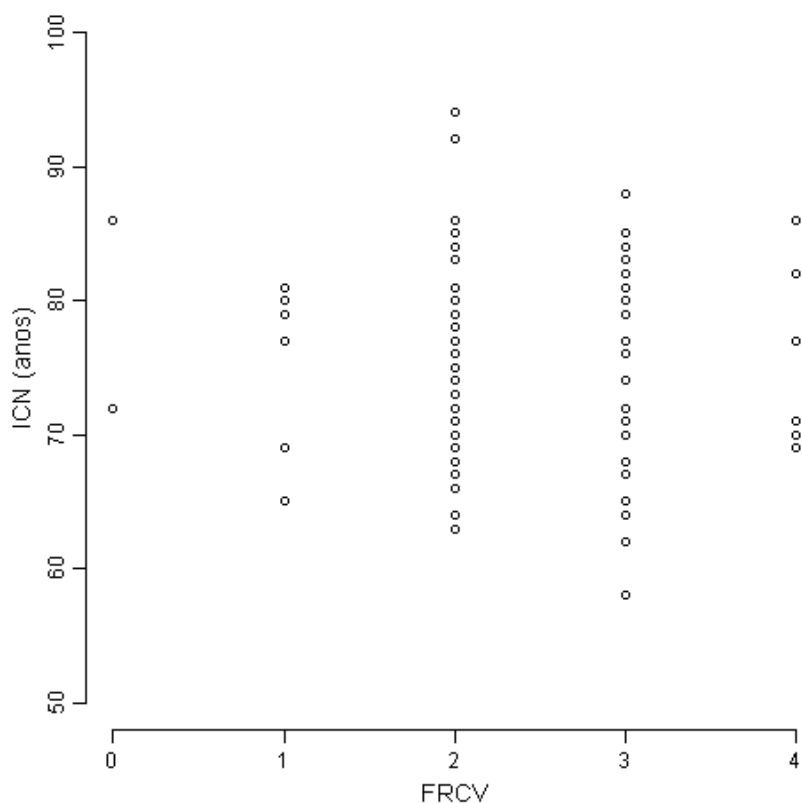
Dentre os tipos de FRCV, notamos que todos os indivíduos com demência Mvasc apresentaram hipertensão arterial, além dos 43 (91,5%) indivíduos com DA. A dislipidemia foi outro FRCV que esteve presente em mais da metade dos indivíduos de cada grupo, sendo 26 (55,3%) dos indivíduos com DA e 36 (73,5%) dos indivíduos com Mvasc.

A ocorrência de AVC foi o único FRCV que apresentou diferença estatística ($p < 0,05$) quando comparados os grupos, sendo maior para o grupo Mvasc. Apesar deste resultado ser esperado, observou-se que 3 indivíduos com DA apresentaram AVC prévio e não foram classificados como demência de componente vascular.

Por outro lado, após avaliar as idades em que todos os AVCs ocorreram, constatamos que apenas os indivíduos do grupo Mvasc foram diagnosticados com demência no período de até 1 ano após a ocorrência do AVC.

Foi analisada também a possibilidade de relação entre ICN e o número absoluto de FRCV. Testou-se a relação de linearidade entre as variáveis, conforme segue o gráfico 4 abaixo:

Gráfico 4 - Idade (anos) do caso novo (ICN) x FRCV



Aplicou-se o teste de correlação de Spearman, não observando relação entre as variáveis (Spearman rho = -0,08 / p = 0,46).

Após análise descritiva, testou-se a associação entre FRCV com a idade do caso novo (ICN) e com o tipo de demência, utilizando-se regressão logística simples e múltipla, para estimativa do *Odds ratio bruto e ajustado*. Os resultados estão descritos nas tabelas 5 e 6:

Tabela 5 – Associação entre as variáveis e a faixa etária de caso novo (ICN) ≤70 anos.

ICN ≤70 anos	OR Bruto	IC 95%	Valor p	OR Ajustado*	IC 95%	Valor p
DA x MVasc	1,32	(0,52-3,34)	0,56	1,37	(0,52-3,61)	0,52
Gênero (M x F)	1,00	(0,34-2,91)	0,99	1,05	(0,34-3,23)	0,93
FRCV (≥3 x <3)	1,41	(0,55-3,59)	0,47	1,44	(0,56-3,70)	0,45

* Ajustada por Grupo, Gênero e FRCV

Observa-se na tabela 5, que não houve associação significativa entre as variáveis, tipo de demência, gênero ou FRCV com relação à faixa etária do caso novo.

Tabela 6 – Associação entre as variáveis e o tipo de demência (MVasc).

MVasc	OR Bruto	IC 95%	Valor p	OR Ajustado*	IC 95%	Valor p
ICN (≤ 70 x > 70)	1,32	(0,52-3,34)	0,56	1,38	(0,52-3,63)	0,52
Gênero (M x F)	3,97	(1,4-11,17)	0,01	3,90	(1,38-11,07)	0,01
FRCV (≥ 3 x < 3)	1,32	(0,58-3,01)	0,50	1,20	(0,50-2,83)	0,69

* Ajustada por ICN(2), Gênero e FRCV

No entanto, na tabela 6, observa-se que o gênero masculino apresentou associação significativa com a demência do tipo MVasc ($p < 0,05$).

5. DISCUSSÃO

As principais causas e fatores envolvidos com o declínio cognitivo e a manifestação da demência são amplamente discutidos na literatura, embora a complexidade da sobreposição entre a demência de Alzheimer e as demências vasculares não estejam bem esclarecidas.

A metodologia dos estudos que investigam associação de fatores de risco com os diferentes tipos de demência é bastante controversa, em virtude das dificuldades encontradas com o tipo de população envolvida, além da imprecisão nos diagnósticos e identificação dos estágios iniciais da doença.

Quando se avaliam eventos retrospectivamente em uma observação transversal nem sempre é possível estabelecer com precisão o tempo de ocorrência de cada evento registrado, como também se este exerce ou recebe o efeito desejado. Tratando-se principalmente de fatores de risco cardiovasculares, o período de exposição e as formas de controle seriam determinantes para o risco de complicações.

Entretanto, considerando a demanda de tempo para seguimento, bem como a dificuldade de lidar com amostra de idosos de idade avançada, pelo considerado risco de óbito e perda de acompanhamento, a abordagem transversal tornou-se alternativa para estudos de investigação desta doença, assim como no presente estudo.

As informações obtidas de prontuário e registro dos pacientes (exames, guias e outros) independem do grau de instrução e da memória do cuidador ou familiar que acompanha o paciente. Em diversas ocasiões, o acompanhante na consulta não é quem reside com o paciente há muito tempo, não tendo informações necessárias para a caracterização das doenças.

Também a transcrição detalhada e fidedigna das informações colhidas pelo profissional para o prontuário, muitas vezes deixa a desejar.

A coleta de informações do presente estudo, a exemplo de estudos de outros autores (XU et al., 2009), foi realizada por meio de prontuários de pacientes, optando-se ainda por entrevistas com cuidadores e familiares na tentativa de definir com maior precisão a idade em que a manifestação dos sintomas e outras doenças ocorreram.

Na tentativa de reduzir as interferências e vieses na coleta das informações nos prontuários, alguns cuidados foram tomados na obtenção dos dados:

- Muitos prontuários apresentavam registros de déficits cognitivos associados a quadros depressivos ou Parkinson, sem a síndrome demencial confirmada.

- Os prontuários foram revisados desde o início, com acompanhamento de cada registro diagnóstico ou evento ocorrido com o indivíduo.
- Os eventos não registrados com datas foram confirmados buscando-se o contato com cuidadores e/ou familiares no momento da consulta de retorno do paciente ao ambulatório.

Os grupos não foram caracterizados ou estratificados conforme as fases da demência e os graus de comprometimento. A sobreposição das características e sintomas, além de dificultar o diagnóstico preciso do tipo da demência, provavelmente não permite em determinados momentos, identificar ou classificar o grau da demência, como pôde ser observado pela ausência destas informações em alguns prontuários.

5.1 Diabetes

O estudo não fez diferenciação no tipo do diabetes apresentado. No entanto, observou-se durante a coleta que a maioria apresentava o diabetes tipo II. Os resultados dos estudos "*Diabetes Control and Complications Trial*" (DCCT) e "*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*" (EDIC), afirmaram que o processo de desenvolvimento de doença microvascular é bem similar no diabetes tipo I e II (DCCT, 1993; EDIC, 1999).

A partir dos resultados observou-se que a indicação de tratamento utilizado para o controle glicêmico destes idosos demenciados foi modificada de acordo com o tempo de diabetes. Iniciando-se apenas com antidiabético oral nos primeiros anos, progredindo para a combinação com insulina posteriormente, até o uso exclusivo da terapia insulínica para idosos com média de 26 anos com diabetes até o diagnóstico da demência. Os idosos com diabetes mellitus recém diagnosticados (21,2% dos casos) não faziam uso de medicação para esta doença, talvez pelo fato de apresentarem bom controle glicêmico, já que a média de HbA1c para estes indivíduos foi de 6,3%, valor considerado normal.

Quando o objetivo é estudar as características do diabetes, como a duração, o controle glicêmico e o tipo e efeito do tratamento, alguns obstáculos são encontrados. Na tentativa de estabelecer algum tipo de efeito ou fator determinante sobre outras doenças, estas variáveis não deveriam ser tratadas isoladamente, visto a dependência entre elas.

Sabe-se que a glicação da hemoglobina ocorre ao longo de aproximadamente 120 dias. Porém, dentro destes 120 dias a glicemia recente é a que mais influencia o valor da HbA1C. De fato, os modelos teóricos e os estudos clínicos sugerem que um paciente em

controle estável apresentará 50% de sua HbA1C formada no mês precedente ao exame, 25% no mês anterior a este e, os 25% remanescentes, no terceiro ou quarto meses antes do exame (CHANDALIA; KRISHNASWAM, 2002).

Mesmo com as limitações com relação ao indicador HbA1c para evidenciar o controle glicêmico, a dosagem disponível da data mais próxima a idade do diagnóstico demencial foi utilizada para caracterização do controle glicêmico.

Outros estudos, de forma semelhante, utilizaram-se destas medidas de apenas um momento ou de a cada 2 anos. O estudo de Huang (2011) caracterizou a margem glicêmica associada à menor taxa de complicações em HbA1c de 8%. O estudo multicêntrico, *Cognitive Function and Ageing study* (CFAS), que acompanhou indivíduos de 1989 a 2001, a medida de HbA1c foi feita apenas no início do acompanhamento (GAO et al., 2008). Ainda, outras avaliações transversais de HbA1c foram utilizadas para testar a relação com desfechos microvasculares (SABANAYAGAM et al., 2009) e testes cognitivos (CUKIERMAN et al., 2009).

No presente estudo, não foi encontrada correlação entre os valores HbA1c com a idade do caso novo, nem mesmo diferença quando comparados os grupos de demências diferentes. De qualquer forma, isto não exclui o controle glicêmico como fator importante para complicações vasculares do diabetes ou para demência.

5.2 Idade do caso novo

A demência, tendo como um dos principais fatores de risco a idade, normalmente se manifesta a partir dos 65 anos de idade, quando as taxas de incidência dobram a cada 5 anos. A taxa mais elevada aparece acima dos 75 anos.

O presente estudo demonstrou nos demenciados diabéticos da amostra, que a incidência variou dos 58 aos 94 anos e que 50% dos idosos manifestaram a demência entre os 69 e 83 anos. Um total de 5,2% dos casos foram diagnosticados antes dos 65 anos. Os resultados podem sugerir que a idade de incidência antes dos 65 anos em um grupo de diabéticos não reflita o mesmo padrão da população em geral, onde a incidência é menor que 1% dos casos. (FRATIGLIONI; DE RONCHI; AGUERO-TORRES, 1999).

Por outro lado, devemos considerar como crucial a avaliação das demências quanto ao momento do diagnóstico. O período entre o início do aparecimento de sintomas até a procura pelo atendimento médico e posterior diagnóstico pode favorecer atrasos nos diagnósticos e nos levantamentos sobre a idade das demências.

Thorvaldsson e cols (2011) em levantamento de estudos relacionados ao tipo e evolução de sintomas até o diagnóstico, identificou registros de início de comprometimento nas habilidades, como orientação espacial, memória, fluência verbal e outros, de períodos de 2 a 8 anos até o diagnóstico confirmado da demência. No presente estudo, o maior tempo registrado foi de 6 anos.

Podemos supor que estes “atrasos” no diagnóstico contribuam também com as ausências de respostas de associação em diferentes estudos. Por tratarem-se os dados do presente estudo advindos de um hospital terciário, talvez a procura ou o encaminhamento para o atendimento seja ainda tardio, a partir dos primeiros sinais. No entanto, devemos considerar que é possível que, pequenas mudanças no comportamento ou mesmo declínios cognitivos leves possam não se concretizar evoluindo para a demência.

5.3 Fatores de Risco Cardiovasculares (FRCV)

O estudo identificou a hipertensão arterial sistêmica (HAS) como principal fator de risco cardiovascular presente nos indivíduos da amostra, o que pode reafirmar sua grande contribuição como fator de risco para demência, visto que a doença na vida adulta aumenta o risco de demência 25 a 30 anos depois. (KIVIPELTO et al., 2001).

O segundo fator mais prevalente na amostra foi a dislipidemia, que apesar da ocorrência em mais da metade da amostra, também não esteve associado a um dos tipos de demência, assim como os demais fatores.

A ocorrência de AVC, apesar de ser fator de risco para demências, não se caracteriza como fator de risco cardiovascular. De qualquer forma, optou-se em registrar sua ocorrência para análise de forma isolada, visto a sua esperada associação com demências vasculares, que foi confirmada.

A ocorrência de AVCs observada entre indivíduos com demência de Alzheimer deve ser questionada. Se houve lesão vascular, por que a demência não está classificada como demência mista? Segundo os critérios diagnósticos já estabelecidos, para uma doença cerebrovascular caracterizar a demência (ROMAN et al., 1993), esta deve ter início dentro dos 3 meses após o acidente cerebrovascular, com deterioração brutal das funções cognitivas.

Observou-se que a idade em que foi registrada a ocorrência de AVC nestes 3 casos (6,4%) de demência de Alzheimer, antecedia mais de 1 ano da idade de

diagnóstico demencial, podendo não ter atendido aos critérios. No estudo de Rockwood e cols (1997) também foi registrada a ocorrência de AVCs para demência de Alzheimer em 5% dos casos.

Dentre os idosos com demência de Alzheimer do estudo, observamos que 39 idosos (82,9%) apresentavam pelo menos 2 fatores de risco cardiovasculares além do diabetes. Apesar da presença destes FRCV não determinar obrigatoriamente a ocorrência de lesões vasculares, o resultado pode reforçar o argumento de Román (2002) de que as demências vasculares podem estar subestimadas e subdiagnosticadas.

Além disso, estudos mostram que a DA compartilha de muitos fatores da doença vascular, sendo possível a detecção preclínica da demência de Alzheimer por meio de medidas de perfusão de algumas regiões cerebrais. As patologias cerebrovasculares e neurodegenerativas são paralelas nas duas doenças (DE LA TORRE, 2002).

O resultado pode ainda salientar o papel importante das doenças cardiovasculares com desfechos cerebrovasculares na determinação da presença e gravidade dos sintomas na demência de Alzheimer (SNOWDON, 1997).

As análises de regressão desta amostra demonstraram que o gênero masculino pode estar associado às demências de componente vascular. Autores afirmam que a demência vascular é mais comum em homens do que em mulheres, em virtude da probabilidade de sofrer infartos (PITELLA, 2006; RUITENBERG, 2001). Por outro lado, um estudo em uma comunidade europeia, não encontrou diferença nas taxas de risco para demência vascular com relação aos gêneros (ANDERSEN, 1999).

O estudo de fatores de risco e doenças crônicas, com sua complexidade na avaliação e investigação quanto a gravidade e o tempo de exposição aos mesmos, impõe limitações aos resultados dos estudos. A ausência de respostas para algumas associações discutidas por este e outros estudos sobre o tema, ressaltam as dificuldades em obter um desenho ideal para estudo envolvendo a demência e este tipo de população.

Contudo, as hipóteses e os questionamentos sobre o diagnóstico, as similaridades, sinergismo e fatores causadores dos principais tipos de demências devem continuar a ser debatidos e esclarecidos.

A partir da estreita relação entre casos de demência de Alzheimer com as doenças vasculares, o diabetes e outras doenças crônicas, os esforços para tratamento e prevenção destas condições pode ser uma importante abordagem para reduzir a incidência da demência.

6. CONCLUSÃO

Em demenciados diabéticos, não houve associação entre o controle glicêmico com o tipo ou a idade da demência. O tipo de tratamento medicamentoso para o controle glicêmico foi modificado ao longo do tempo de evolução da doença do paciente diabético.

A Hipertensão e a dislipidemia foram os principais fatores de risco cardiovasculares que também estão presentes nestes idosos diabéticos. Estes e outros fatores como obesidade, tabagismo e fibrilação atrial não demonstraram associação com a idade e o tipo da demência.

O AVC e o gênero masculino podem estar associados à ocorrência de demência Mista ou Vascular.

A presença marcante de FRCV além do diabetes, tanto em idosos com demências Vasculares quanto em idosos com demência de Alzheimer pode reforçar a hipótese de sobreposição das causas e formas de manifestação e a dificuldade em identificá-las.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M, Solomon A, Tuomilehto J, Winblad B. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: A population-based neuropathologic study *Neurology* 2010; 75: 1195-1202.
- Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB, et al. Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study. *Archives of Neurology*. 2006; 63: 1551–1555.
- Andersen, MD, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JRM. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia. The EURODEM Studies K. *Neurology*, 1992: 53(9).
- Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS, Li Y, Arnold SE, Wang Z, et al. Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons. *Neurology*. 2006; 67(11):1960-5.
- Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care*. 1999; 22(1): 99-111.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). *New England Journal of Medicine*. 1993; 329: 977-86.
- Beisswenger PJ. Glycation and biomarkers of vascular complications of diabetes. *Amino Acids*. 2010; 42(4):1171-83.
- Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurology*. 2006; 5: 64 –74.
- Bishop GM, Robinson SR. The amyloid hypothesis: let sleeping dogmas lie? *Neurobiology of Aging*. 2002; 23:1101–1105.
- Bonora E. Postprandial peaks as a risk factor for cardiovascular disease: epidemiological perspectives. *International Journal of Clinical Practice*. Supplement. 2002; 129: 5-11.
- Caixeta, Leonardo. *Demência – Abordagem multidisciplinar*. Edição 1. Rio de Janeiro. Atheneu Rio. 2006. ISBN-13: 9788573798647.

- Chandalia HB, Krishnaswamy PR. Glycated Hemoglobin – Current Science 2002; (83)12:1522-1532.
- Chung JA, Cummings JL. Neurobehavioral and Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer Disease: Characteristics and Treatment. Neurologic Clinics 2000; 18: 829-846.
- Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes: systematic overview of prospective observational studies. Diabetologia. 2005; 48: 2460–2469.
- Cukierman YT, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME, et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. Diabetes Care. 2009; 32(2):221-6.
- De la Torre JC. Vascular basis of Alzheimer's pathogenesis. Annals of New York Academy of Sciences. 2002; 977:196–215.
- Family Heart Study Group (FHSG). British family heart study: its design and method, and prevalence of cardiovascular risk factors. British Journal of General Practice 1994; 44: 62-7
- Fernando MS, Ince PG. Vascular pathologies and cognition in a population-based cohort of elderly people. Journal of Neurology Sciences. 2004; 226(1-2):13-7.
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet 2005; 366: 2112– 7.
- Fratiglioni L, De Ronchi D, Agüero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. Drugs Aging. 1999; 15: 365-75.
- Fujishima M, Kiyohara Y. Incidence and Risk Factors of Dementia in a defined elderly Japanese Population: Hisayama Study. Annals of the New York Academy of Sciences 2002; 977: 1-8.
- Gao L, Matthews FE, Sargeant LA, Brayne C. An investigation of the population impact of variation in HbA1c levels in older people in England and Wales: from a population based multi-centre longitudinal study. BMC Public Health, 2008; 8:54.
- Gasparini L, Xu H. Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease. Trends Neurosciences. 2003; 26: 404–406.

- Geldmacher DS. Alzheimer disease prevention: Focus on cardiovascular risk, not amyloid? *Cleveland Clinical Journal of Medicine*. 2010; 77(10): 689-704.
- Gorospe EC, Dave JK: The risk of dementia with increased body mass index. *Age Ageing* 2007; 36: 23–29.
- 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.
- Gus I. Expectativa de vida do idoso e fatores de risco coronariano. *Revista da Sociedade de Cardiologia do RS, Porto Alegre*, 1999; 8: 5-10.
- Haroutunian V, Schnaider-Beeri M, Schmeidler J, Wysocki M, Purohit DP, Perl DP, et al. Role of the neuropathology of Alzheimer disease in dementia in the oldest-old. *Archives of Neurology*. 2008; 65:1211–1217.
- Hassing LB, Johansson B, Nilsson SE, Berg S, Pedersen NL, Gatz M, et al. Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: a population-based study of the oldest old. *Int Psychogeriatr* 2002; 14: 239 –248.
- Hayden KM, Zandi PP, Lyketsos CG, Khachaturian AS, Bastian LA, Charoonruk G, et al. Vascular risk factors for incident Alzheimer disease and vascular dementia: the Cache County study. *Alzheimer Diseases Association Disorders*. 2006; 20: 93–100.
- Herrera Junior E Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic Survey of Dementia in a Community – Dwelling Brazilian Population. *Alzheimer Disease and Association Disorders* 2002. 16(2); 103-108.
- Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care*. 2011; 34(6):1329-36.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): www.ibge.gov.br/sinteseindicadoressociais2010
- Kalaria R. Similarities between Alzheimer's Disease And Vascular Dementia. *Journal of the Neurological Sciences*. 2002; 203: 29-34.
- Kalaria RN, Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Disease and Association Disorders*. 1999; 13 Suppl 3: 115-23.
- Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*. 2001; 56(12):1683-9.

- Korf ES, White LR, Scheltens P, Launer LJ. Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu-Asia aging study. *Diabetes Care* 2006; 29: 2268–2274.
- Kroner Z. The Relationship between Alzheimer’s Disease and Diabetes: Type 3 Diabetes? Review article. *Alternative Medicine Review* Volume 14, Number 4 2009
- Lo RY, Jagust WJ. Vascular burden and Alzheimer disease pathologic progression. *Neurology*. 2012;79(13):1349-1355.
- Luchsinger JA. Type 2 diabetes, related conditions, in relation and dementia: an opportunity for prevention? *Journal of Alzheimers Disease*. 2010; 20(3): 723-36.
- Machado JCB. Doença de Alzheimer. In: Freitas EV, Néri AL, Gorzoni ML, Rocha SM. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. 1ª Edição. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2002. Cap 15; p 133-147.
- MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer’s disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dementia and Geriatrics Cognitive Disorders*. 2002; 14:77–83.
- Marcovecchio ML, Lucantoni M, Chiarelli F. Role of chronic and acute hyperglycemia in the development of diabetes complications. *Diabetes Technology e Therapeutics*. 2011; 13(3): 389-94.
- McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Inflammation, anti-inflammatory agents and Alzheimer disease: the last 12 years. *Journal of Alzheimers Diseases*. 2006; 9: 271–276.
- Muller M, Tang MX, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA: Metabolic syndrome and dementia risk in a multiethnic elderly cohort. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2007; 24: 185–192.
- Ott A, Breteler MMB, Bruyne MC, Harskamp FV, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. *The Rotterdam Study*. *Stroke*. 1997; 28(2): 316-21.
- 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: 1937–1942.
- Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2002; 51: 1256–1262.

- Pittella, JEH. Neuropatologia da Doença de Alzheimer e da Demência Vascular. In: FREITAS, E. V. et al. Tratado de Geriatria e Gerontologia. 2ª Edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 224-236, 2006
- Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurology*. 2005; 4:487– 499.
- Rastas S, Verkkoniemi A, Polvikoski T, Juva K, Niinistö L, Mattila K, et al. Atrial fibrillation, stroke, and cognition: a longitudinal population-based study of people aged 85 and older. *Stroke*. 2007; 38(5): 1454-60.
- Reijmer YD, van den Berg E, de Bresser J, Kessels RP, Kappelle LJ, Algra A, et al. Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Accelerated cognitive decline in patients diabetes type II. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2011; 27(2):195-202.
- Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of Neurology*. 2004. 61:705–714.
- Ritchie K, Lovestone S: The dementias. *Lancet* 2002; 360:1759–1766.
- Rockwood K. Lessons from mixed dementia. *International Psychogeriatrics*. 1997; 9(3): 245-9.
- Roman G, Tatemishi TK, Erkinjutti T et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-260.
- Roman GC. Vascular dementia may be the most common form of dementia in the elderly. *Journal of the Neurological Sciences*.2002; 203: 7-10.
- Roriz-Filho J, Sá-Roriz TM, Rosset I, Camozzato AL, Santos AC, Moriguti JC. (Pre) diabetes, brain aging, and cognition. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792(5): 432-43.
- Ruitenberg A, Skoog I, Ott A. Blood pressure and risk of dementia: Results from the Rotterdam Study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12:33-39.
- Sabanayagam C, Liew G, Tai ES, Shankar A, Lim SC, Subramaniam T, et al. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia*. 2009;52(7):1279-89.
- Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C. Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study: age, neuropathology, and dementia. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360: 2302–2309.

- Shorr RI, de Rekeneire N, Resnick HE. Glycemia and cognitive function in older adults using glucose-lowering drugs. *Journal of Nutrition Health Aging* 2006; 10:297–301.
- Snowdon DDA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997; 277: 813–7.
- Taddei CFG, Moraes JC, Wajngarten M, Libberman A, Santos SC, Savioli F. Estudo multicêntrico de idosos atendidos em ambulatórios de cardiologia e geriatria de instituições brasileiras. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 1997; 69(5): 327-33.
- Takada LT, Caramelli P, Radanovic M, Anghinah R, Hartmann AP, Guariglia CC, et al. Prevalence of potentially reversible dementias in a dementia outpatient clinic of a tertiary university-affiliated hospital in Brazil. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 2003; 61: 925-929.
- Thorvaldsson V, Macdonald SW, Fratiglioni L, Winblad B, Kivipelto M, Laukka EJ, et al. Onset and rate of cognitive change before dementia diagnosis: findings from two Swedish population-based longitudinal studies. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011; 17(1):154-62.
- Tierney T. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*. 2001; 57(1):163-4.
- Tresch DD. The clinical diagnosis of heart failure in older patients. *Journal American Geriatrics Society* 1997; 45:8 1128-33.
- Van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension*. 2004; 44(5): 625-30.
- Vicario A, Sueldo MD, Fernández RA, Enders J, Zilberman J, Cerezo GH. Cognition and Vascular Risk Factors: An Epidemiological Study. *International Journal of Hypertension*. 2012; 2012: 783696.
- 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.
- Xu WL, Strauss EV, Qiu CX, Winblad B, Fratiglioni L. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer’s disease: a population-based cohort study. *Diabetologia*, 2009; 52:1031–1039.