

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Dissertação de Mestrado

**INVESTIGAR A ASSOCIAÇÃO ENTRE RESISTÊNCIA INSULÍNICA E
DÉFICIT COGNITIVO EM PACIENTES IDOSOS**

Mariana Kunrath Tocchetto Pritsch

PORTO ALEGRE, RS

2019

Mariana Kunrath Tocchetto Pritsch

**ANALISAR A ASSOCIAÇÃO ENTRE RESISTÊNCIA INSULÍNICA E DÉFICIT
COGNITIVO EM PACIENTES IDOSOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Endocrinologia, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Orientador: **Prof. Dr. Renato Gorga Bandeira de Mello**

Co-orientadora: **Prof^a. Dr^a. Ticiania da Costa Rodrigues**

PORTO ALEGRE, RS

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Kunrath Tocchetto Pritsch, Mariana
INVESTIGAR A ASSOCIAÇÃO ENTRE RESISTÊNCIA
INSULÍNICA E DÉFICIT COGNITIVO EM PACIENTES IDOSOS
ACOMPANHADOS EM AMBULATÓRIO DE ATENÇÃO TERCIÁRIA /
Mariana Kunrath Tocchetto Pritsch. -- 2019.
44 f.
Orientador: Renato Gorga Bandeira de Mello.

Coorientador: Ticiania Costa Rodrigues.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,
Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Resistência Insulínica. 2. Déficit Cognitivo. 3.
Demência. 4. Idoso. 5. Diabetes Mellitus. I. Gorga
Bandeira de Mello, Renato, orient. II. Costa
Rodrigues, Ticiania, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Esta dissertação de mestrado será apresentada no formato exigido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. A dissertação é constituída de uma introdução e um artigo, formatado conforme as exigências da revista a que será submetido para avaliação e publicação. O artigo desta dissertação é um artigo do tipo original.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais e meu marido, pelo incentivo
e apoio em todas as minhas escolhas e decisões.

Gratidão pelo amor e compreensão.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, não posso deixar de agradecer aos meus pais, Nivia e Carlos, por terem me dado educação e valores. Agradeço pelo apoio e amor incondicional que sempre me deram. Vocês que, muitas vezes, renunciaram aos seus sonhos para que eu pudesse realizar o meu, partilho a alegria deste momento. E ao meu marido e companheiro de todas as horas, Eduardo Pritsch, que sempre atento às minhas inquietações, desânimos e sucessos, pelo apoio, pela confiança e pela valorização sempre tão entusiasta do meu trabalho, dando-me, desta forma, coragem para ultrapassar todos os obstáculos. A vocês três, sou eternamente grata por tudo o que sou, por tudo que consegui conquistar e pela felicidade que tenho.

Minha gratidão especial ao Prof. Dr. Renato Gorga Bandeira de Mello, meu orientador e, sobretudo um amigo, pela pessoa e profissional que é. Obrigada por toda a paciência, empenho e sentido prático com que sempre me orientou neste trabalho e em todos aqueles que realizei durante as disciplinas do mestrado, e no Exame Geral de Qualificação. Agradeço também à Prof. Dra. Ticiania Costa Rodrigues, minha co-orientadora, pelas pertinentes colocações e sugestões na construção deste trabalho.

Desejo igualmente agradecer às dedicadas alunas de Iniciação Científica, Gabriela Ecco, Lilian Rodrigues Henrique, Joana Gioscia e Renata Bohn, cujo apoio e dedicação estiveram presentes em todos os momentos, pela impecável ajuda desde o recrutamento dos participantes, coleta de dados e escrita desta dissertação. Também quero agradecer à Francine Flores Giediel, Jane Elizabeth Malheiros de Souza Campos e Fernanda Mariani Cocolichio, pela ajuda e todo o apoio nessa caminhada.

A Deus, que sempre me acompanha e me ilumina, e por ter colocado pessoas tão especiais no meu caminho.

E por último, mas não menos importante, um carinho especial a todos os pacientes que participaram espontaneamente deste trabalho. Por causa deles é que esta dissertação se concretizou. Vocês merecem meu eterno agradecimento!

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

RESUMO

O envelhecimento populacional é uma realidade instalada e, em consequência dele, há evidente processo de transição epidemiológica com aumento da incidência e prevalência de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), assim como de seus fatores de risco. Dentre as DCNT, destacam-se Resistência Insulínica (RI) e o Déficit Cognitivo, cujas prevalências são elevadas, ambas com relevante impacto sobre a morbimortalidade entre as pessoas idosas. O déficit cognitivo é o principal fator preditor de mortalidade nesta faixa etária. Há evidências que demonstram associação entre as duas condições, sendo que postula-se atribuição de causalidade à resistência insulínica (RI). Entretanto, há escassos estudos científicos em países de média e baixa renda que investigaram tal associação.

A referida associação entre RI e déficit cognitivo suscitou investigações científicas para tentar elucidar esta relação, principalmente porque 80% dos pacientes com déficit cognitivo tem ou RI ou diabetes melito do tipo 2 (DM2). Exemplo disso, a publicação de Eva Feldman em 2015, que aponta a RI como um link chave entre o déficit cognitivo e a síndrome metabólica. Através de modelos animais e estudos *post-mortem* em cérebros de humanos, demonstrou-se que a redução do metabolismo glicêmico, caracterizada pela deficiência insulínica e RI, alterava a expressão e o processamento da proteína precursora amiloide, aumentando a concentração do peptídeo beta-amiloide solúvel, reduzindo sua degradação com consequente aumento na relação do BA42:Ba40, fatores sabidamente responsáveis pela formação da placa amiloide e consequente toxicidade amiloide. Diante disso, aventa-se potenciais mecanismos fisiopatológicos causais entre RI e déficit cognitivo.

Entretanto, o tema ainda é controverso, alvo de discussão e condução de pesquisas científicas. Em nosso meio há escassas evidências a respeito da associação entre RI e disfunção cognitiva. Portanto, considerando o envelhecimento populacional brasileiro e a crescente prevalência de demência, o presente estudo investigou tal associação.

Trata-se de um estudo transversal, que incluiu participantes com idade igual ou maior que 60 anos de um hospital terciário do sul do Brasil. Foram aplicados questionários sobre variáveis sociodemográficas e história médica pregressa; realização de medidas antropométricas e aferição da força de preensão palmar (FPP) e aplicação da escala de Barthel para aferir dependências. Avaliação cognitiva incluiu Mini Exame do Estado Mental, Bateria de Testagem Neuropsicológica (CERAD-NB) e *Clinical Dementia Rating* (CDR). Para avaliar DM2 e RI, foram coletados exames em jejum: Glicemia, Hemoglobina Glicada, Insulina, assim como questionado uso de medicamentos hipoglicemiantes. RI foi definida pelo cálculo do *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance Index* (HOMA-IR) e para o diagnóstico de DM2 foram aplicados os critérios da *American Diabetes Association*. Déficit cognitivo foi definido por escore total da Bateria de Testagem Neuropsicológica < 45.

Foram incluídos 269 idosos, amostra predominantemente feminina de cor da pele branca. As principais variáveis associadas ao déficit cognitivo foram idade, escolaridade e força de preensão palmar. O presente trabalho mostrou associação entre RI aferida pelo HOMA-IR com déficit cognitivo em suas categorias extremas (abaixo do percentil 20 ou acima do percentil 60), configurando um padrão de curva de risco em “J”. Entretanto, resistência insulínica não se associou ao desfecho de forma independente de idade e escolaridade.

Palavras-chave: Resistência Insulínica. Diabetes Melito. Déficit Cognitivo. Demência. Idoso.

LISTA DE GRÁFICOS

Artigo

Gráfico 1. Resistência Insulínica e Déficit Cognitivo

LISTA DE TABELAS

Artigo

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas dos participantes do estudo.

Tabela 2. Associações entre as variáveis em estudo e déficit cognitivo.

Tabela 3. Associação entre resistência insulínica e déficit cognitivo.

Tabela 4. Testagem neuropsicológica por status cognitivo (Média \pm DP).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACh** - Acetilcolina
- AGES** - Produtos Finais de Glicação Avançada
- APOE** - Apolipoproteína E
- APP** - Proteína Precursora Amiloide
- AVD's** - Atividades de Vida Diária
- CA** - Circunferência Abdominal
- CDR** - *Clinical Dementia Rating*
- CERAD** - *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*
- CCL** - Comprometimento Cognitivo Leve
- DA** - Doença de Alzheimer
- DCNT** - Doenças Crônicas Não Transmissíveis
- DCV** - Doença Cardiovascular
- DM** - Diabetes Melito
- DM2** - Diabetes Melito do tipo 2
- DP** - Desvio-Padrão
- FPP** - Força de Preensão Palmar
- FV** - Fluência Verbal
- GJ** - Glicemia de Jejum
- HAS** - Hipertensão Arterial Sistêmica
- HbA_{1c}** - Hemoglobina glicada
- HCPA** - Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- HOMA-IR** - *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance index*
- IGF-1** - Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
- IJ** - Insulina de Jejum
- IMC** - Índice de Massa Corporal
- Kg** - Quilogramas
- Kgf** - Quilograma-força
- LCR** - Líquido Cefalorraquidiano
- MEEM** - Mini Exame do Estado Mental
- OMS** - Organização Mundial da Saúde
- PAD** - Pressão arterial diastólica
- PAS** - Pressão arterial sistólica
- P-Tau** - Proteína Tau hiperfosforilada

RCA - Razão Cintura-Altura

RCQ - Razão Cintura-Quadril

RCV - Risco Cardiovascular

RI - Resistência Insulínica

SM - Síndrome Metabólica

SNC - Sistema Nervoso Central

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDR - Teste do Desenho do Relógio

TOTG - Teste Oral de Tolerância à Glicose

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Envelhecimento Populacional	14
1.2 Envelhecimento, Resistência Insulínica e Diabetes no Idoso	14
1.3 Envelhecimento Cerebral, Comprometimento Cognitivo e Demência.....	15
1.4 Demência e Resistência à Ação da Insulina e Diabetes Melito	15
1.5 REFERÊNCIAS.....	17
2. ARTIGO	19
2.1 Resumo.....	20
2.2 Introdução.....	22
2.3 Métodos.....	22
2.4 Resultados.....	25
2.5 Discussão	26
Tabela 1	29
Tabela 2	31
Tabela 3	32
Tabela 4	32
Gráfico 1	33
2.6 Referências	34
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
ANEXO I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	39
ANEXO II - FORMULÁRIO DE PESQUISA.....	42

1. INTRODUÇÃO

1.1 Envelhecimento Populacional

O processo de envelhecimento populacional que ocorre globalmente foi decorrente da transição demográfica, inclusive em países em desenvolvimento. O crescimento da população tornou-se um fenômeno amplamente conhecido nas nações industrializadas, mas os países de média renda também estão envelhecendo, muitas vezes em um ritmo muito mais acelerado do que no mundo desenvolvido. De acordo com Beltrão, Camarano e Kanso (2004), projeções indicam que, em 2020, a população idosa brasileira será de 30,9 milhões, representando 14% da população total, ocupando, então, o sexto lugar na classificação mundial (INOUYE et alii, 2008, p. 15). Hoje, a faixa etária de 80 anos ou mais é composta por 2.935.585 pessoas (IBGE, 2011), representando 14% da população idosa brasileira.⁽¹⁾

Atualmente, a expectativa de vida residual aos 60 anos já é de 22 anos, entretanto em 40% desse tempo associa-se a limitações e incapacidades, sobretudo causadas por doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT).⁽²⁾

1.2 Envelhecimento, Resistência Insulínica e Diabetes no Idoso

Dentre as DCNT, evidencia-se que mais de 25% da população dos Estados Unidos com 65 anos ou mais têm diabetes melito (DM),⁽³⁾ e o envelhecimento da população em geral é um contribuinte significativo desta epidemia. A incidência de DM aumenta com a idade até cerca de 65 anos, após o qual ambas incidência e prevalência parecem estabilizar.⁽⁴⁾ DM em idosos está ligada à maior mortalidade, redução da capacidade funcional e aumento do risco de institucionalização,⁽⁵⁾ além de haver um risco substancial para complicações microvasculares e cardiovasculares agudas e crônicas. Os adultos mais velhos estão em alto risco para o desenvolvimento de DM tipo 2, devido aos efeitos combinados de aumento da resistência à insulina e redução da função das ilhotas pancreáticas com o envelhecimento.⁽¹⁸⁾ Relacionada com a idade, a resistência à insulina parece ser principalmente associada com a adiposidade, sarcopenia e inatividade física.⁽⁶⁾

O DM trata-se de uma doença de grande relevância para a saúde pública. Os dados do *Global Burden of Disease* destacam este fato, apontando que o DM e suas complicações/comorbidades figuram na lista das principais causas de morte e comprometimento da sobrevida associada à qualidade de vida ou *QALY's*. Precisamos então minimizar o impacto negativo do DM na saúde através do reconhecimento precoce, diagnóstico e seu apropriado manejo, além de atentar aos demais fatores de risco comumente a ela associados e, principalmente, manejo das complicações em órgãos-alvo. Também precisamos perceber que

uma intervenção sustentada, tanto a nível individual como de saúde pública, será necessária para conseguir isso.⁽⁷⁾

Considerando que o DM imputa grande carga de doença e gera impacto tanto na sobrevida quanto na qualidade de vida agregada a essa sobrevida e o rápido envelhecimento populacional brasileiro, é fundamental que se investigue a prevalência desta enfermidade nos idosos, sua associação a complicações para fortalecimento da conscientização tanto de cunho preventivo como de manejo desta importante patologia.

1.3 Envelhecimento Cerebral, Comprometimento Cognitivo e Demência

A proporção de DCNT nos países desenvolvidos permanece estável desde a década de 1990; já a proporção em países de média renda ultrapassou 70%.⁽⁷⁾ Surpreendentemente, quase 50% da carga de doenças nas regiões com alta mortalidade é atribuível a doenças não transmissíveis.⁽⁸⁾ O envelhecimento da população e as mudanças na distribuição dos fatores de risco aceleraram a epidemia de doenças não transmissíveis em muitos países em desenvolvimento, como o Brasil. Uma das principais neste contexto são as doenças cardiovasculares e as demências, essa última contribuindo para 11,2% do tempo total agregado a incapacidades.⁽⁸⁾

Entre os pacientes portadores de demência, 60% vivem em países em desenvolvimento, com estimativa que este número suba para 71% em 2040.⁽⁹⁾ Entretanto, em decorrência do rápido envelhecimento populacional em países de baixa e média renda, essas estimativas estão subestimadas; o *World Alzheimer Report* destaca que em 2010 35,6 milhões pessoas eram portadoras de demência, e que este número deve quase dobrar a cada 20 anos, com isso alcançando 65,7 milhões de casos em 2030 e 115,4 milhões em 2050,⁽¹⁰⁾ sendo 57% deles nos países de baixa e média renda. No Brasil, estudos populacionais apontam prevalência de demência e de Doença de Alzheimer (DA) na ordem de 7% e 4%, respectivamente, chegando a mais do que 15% nos octogenários.⁽¹¹⁾

1.4 Demência e Resistência à Ação da Insulina e Diabetes Melito

A referida associação entre DM2 e desenvolvimento de Alzheimer suscitou investigações científicas para tentar elucidar esta relação, principalmente porque 80% dos pacientes com DA tem ou RI ou DM2. Exemplo disso, a publicação de Eva Feldman em 2015, que aponta a RI como um link chave entre o déficit cognitivo e a síndrome metabólica.⁽¹²⁾

Já está estabelecida a relação entre o DM2 e a DA por intermédio da doença cerebrovascular e insuficiência vascular cerebral.⁽¹³⁻¹⁶⁾ Porém outras vias causais desta associação vêm sendo estudadas:

alterações do metabolismo glicêmico no cérebro de pacientes com DM e DA, mediadas por menores concentrações de insulina e de IGF-1, bem como pela menor expressão de seus receptores, ainda um grau de RI e Produtos Finais de Glicação Avançada (AGES). Além disso, existem ainda outros possíveis mecanismos potencialmente explicativos sobre essa relação, como a reconhecida associação entre hipoglicemias recorrente e redução cognitiva, alterações na sinalização insulínica, bem como a maior concentração de citocinas inflamatórias.⁽¹³⁻¹⁶⁾

Entretanto, essas alterações são encontradas igualmente no cérebro de doentes sem DM, aventando-se a hipótese de que a alteração do metabolismo glicêmico cerebral seria uma das explicações centrais para a fisiopatologia da DA.⁽¹³⁻¹⁶⁾

Através de modelos animais e estudos pós-morte em cérebros de humanos, demonstrou-se que a redução do metabolismo glicêmico, caracterizada pela deficiência ou mesmo pela RI, alterava a expressão e o processamento da proteína precursora amiloide (APP), aumentando a concentração do peptídeo beta-amiloide solúvel, reduzindo sua degradação; fatores sabidamente responsáveis pela formação da placa amiloide e consequente toxicidade amiloide. Adicionalmente, a alteração do metabolismo glicêmico reduz a transdução da glicogênio sintase kinase-3b, alterando tanto o processamento da APP como aumentando a fosforilação da proteína Tau, fragilizando microtúbulos axonais, seguido de sua quebra, favorecendo a formação dos emaranhados neurofibrilares e redução do transporte axonal. Também o estresse oxidativo e alterações das células gliais mediadas pelo peptídeo beta amiloide, geram disfunção mitocondrial, redução do metabolismo energético celular, ativação da caspase e aumento da concentração de mediadores inflamatórios. Todas essas alterações, isoladamente ou em conjunto, resultam em morte celular, cujo acúmulo gera atrofia cortical e subcortical e conseqüentemente síndromes demenciais.⁽¹⁷⁾

Tais evidências, abrem uma nova possibilidade de janela terapêutica. Considerando que a RI cerebral seria mediada por 2 fatores (nível e ação da insulina cerebral), postula-se a utilização de insulina com alta permeabilidade cerebral (como a insulina intranasal) e/ou a administração de medicamento, como a Metformina para reduzir a possível RI cerebral como potencial tratamento a ser testado de forma pragmática em ensaios clínicos randomizados de grande porte.⁽¹⁹⁻²⁰⁾

Entretanto, o tema ainda é controverso, alvo de discussão e condução de pesquisas científicas. Em nosso meio, há escassas evidências a respeito da associação entre RI e disfunção cognitiva. Portanto, considerando o envelhecimento populacional brasileiro e a crescente prevalência de demência.

O objetivo do presente estudo foi então investigar a associação entre os referidos distúrbios metabólico e neurodegenerativo. Os objetivos específicos foram: avaliar a associação entre RI e déficit cognitivo; investigar a associação entre variáveis sociodemográficas e fatores de risco para doenças cardiovasculares e déficit cognitivo; investigar a associação independente entre RI e déficit cognitivo através de análise multivariada; investigar a associação entre variáveis de funcionalidade/força de preensão palmar e DC; investigar a associação entre diferentes categorias de HOMA-IR e o resultado de testes cognitivos.

1.5 REFERÊNCIAS

1. Küchemann BA. Envelhecimento populacional, cuidado e cidadania: velhos dilemas e novos desafios. *Revista Sociedade e Estado* - Volume 27 Número 1 - Janeiro/Abril 2012
2. Campolina AG, Adami F, Santos JLF, Lebrão ML. A transição de saúde e as mudanças na expectativa de vida saudável da população idosa: possíveis impactos da prevenção de doenças crônicas. *Cadernos de Saúde Pública*. 2013;29:1217-1229
3. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States. Atlanta, Georgia, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011
4. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes Public Health Resource. Available from www.cdc.gov/diabetes - acesso em 17/maio/2018
5. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA; California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(Suppl. Guidelines):S265–S280
6. Amati F, Dubé JJ, Coen PM, Stefanovic-Racic M, Toledo FG, Goodpaster BH. Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging. *Diabetes Care* 2009;32:1547–1549
7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. A mortalidade global e regional de 235 causas de morte de 20 grupos de idade em 1990 e 2010: uma análise sistemática para o Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-2128
8. The World Health Report 2003 – shaping the future. WHO. Available from: https://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf
9. Ferri CP, Prince M, Brayner C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366(9503):2112-2117
10. World Alzheimer's Report 2009 [Internet]. Alzheimer's Disease International. 2009 [cited Jun, 14, 2015]. Available from: <https://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport-Portuguese.pdf>
11. Herrera Junior E, Caramelli P, Nitrini R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva, estado de São Paulo, Brasil. *Rev Psiq clín*. 1998;25:70-73
12. Feldman EL, Kim B. Insulin resistance as a key link for the increased risk of cognitive impairment in the metabolic syndrome. *Experimental & Molecular Medicine*. 2015 Mar;47(3):e149. doi:10.1038/emm.2015.3
13. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes Mellitus and Risk of Dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999 Dec 10;53(9):1937-42
14. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005;65:545

15. Hildreth KL, Van Pelt RE, Schwartz RS. Obesity, insulin resistance, and Alzheimer's disease. *Obesity* (Silver Spring) 2012 Aug; 20(8): 1549–1557. doi: 10.1038/oby.2012.19
16. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, Xu XJ, Wands JR, de la Monte SM. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease - is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis.* 2005 Feb;7(1):63-80
17. Janssens J, Etienne H, Idriss S, Azmi A, Martin M, Maudsley S. Systems-Level G Protein-Coupled Receptor Therapy Across a Neurodegenerative Continuum by the GLP-1 Receptor System. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:142. doi: 10.3389/fendo.2014.00142
18. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, DiPietro L, Cline GW, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003;300:1140-1142
19. Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee MS, Tsai HN. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *J Alzheimers Dis.* 2011;24(3):485-93. doi: 10.3233/JAD-2011-101524
20. Reger MA, Watson GS, Green PS, Wilkinson CW, Baker LD, Cholerton B, Fishel MA, Plymate SR, Breitner JC, DeGroot W, Mehta P, Craft S. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology.* 2008 Feb 5;70(6):440-8. Epub 2007 Oct 17

2. ARTIGO

Investigar a Associação entre resistência insulínica e déficit cognitivo em pacientes idosos

Nomes dos autores, afiliações e endereços de e-mail

Mariana Kunrath Tocchetto Pritsch MD. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, nº 2.350, prédio 12, 4º andar, Porto Alegre, Brasil; e-mail: mariana.geriatra@gmail.com

Lilian Rodrigues Henrique. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, nº 2.400, Porto Alegre, Brasil; e-mail: lilianrodrigueshenrique@gmail.com

Gabriela Ecco. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, nº 2.400, Porto Alegre, Brasil; e-mail: gabrielaecco113@gmail.com

Joana Gioscia. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, nº 2.400, Porto Alegre, Brasil; e-mail: jogioscia@gmail.com

Renata Bohn. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, nº 2.400, Porto Alegre, Brasil; e-mail: bohnrenata@gmail.com

Ticiane da Costa Rodrigues, MD, PhD. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, nº 2.350, prédio 12, 4º andar, Porto Alegre, Brasil; e-mail: trodrigues@hcpa.edu.br

Renato Gorga Bandeira de Mello, MD, PhD. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil; Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, nº 2.350, prédio 12, 4º andar, Porto Alegre, Brasil; e-mail: renatogbmello@gmail.com

Artigo será enviado para publicação na Revista *Journal of the American Geriatrics Society*.

2.1 Resumo

Introdução: Doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) apresentam uma prevalência aumentada na população idosa e, entre elas, destacam-se o diabetes melito (DM) e a Doença de Alzheimer (DA). A insulina atua como um neuropeptídeo no cérebro, tendo sido demonstrada associação entre suas disfunções e maior frequência de doenças neurodegenerativas, mesmo na ausência de DM. Parece existir um possível papel prejudicial da ação disfuncional da insulina na patogênese da DA.

Objetivo: Investigar a associação entre resistência insulínica e déficit cognitivo em idosos ambulatoriais atendidos em um hospital terciário do Rio Grande do Sul.

Objetivos específicos: Avaliar a associação entre RI e déficit cognitivo; Investigar associação entre variáveis sociodemográficas e fatores de risco para DCV e déficit cognitivo; Investigar a associação independente entre RI e déficit cognitivo através de análise multivariada; Investigar a associação entre variáveis de funcionalidade/força de preensão palmar e déficit cognitivo; Investigar a associação entre diferentes categorias de HOMA-IR e o resultado de testes cognitivos.

Métodos: Estudo transversal, que incluiu participantes com idade igual ou maior que 60 anos de um hospital terciário do sul do Brasil, entre abril de 2017 e agosto de 2018. Foram aplicados questionários sobre variáveis sociodemográficas e história médica pregressa; realização de medidas antropométricas e aferição da força de preensão palmar (FPP) e aplicação da escala de Barthel para aferir dependências (mensura a capacidade em desenvolver as Atividades de Vida Diária; na versão original, a pontuação da escala varia de 0-100, com intervalos de 5 pontos; e pontuações mais elevadas indicam maior independência funcional). Avaliação cognitiva incluiu Mini Mental, Bateria de Testagem Neuropsicológica CERAD-NB e CDR. Para avaliar DM2 e RI foram coletados exames em jejum: Glicemia, Hemoglobina Glicada, Insulina, assim como questionado uso de medicamentos hipoglicemiantes. Resistência Insulínica foi definida pelo cálculo do HOMA-IR e para o diagnóstico de DM2 foram aplicados os critérios do *American Diabetes Association*. Déficit cognitivo foi definido por escore total reduzido do CERAD-NB.

Resultados: 269 idosos foram incluídos. População predominantemente feminina (n=180, 66,9%) e com cor da pele branca (n=226, 84%). A média de idade da população estudada foi de $70,8 \pm 7,53$ anos, índice de massa corporal (IMC) médio foi $27,9 \pm 5,30$. Dentre as comorbidades dessa população, houve alto percentual de indivíduos portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) (n=178, 66,2%) e de DM (n=63, 23,4%). 113 (42%) participantes eram ex-tabagistas. Média de Glicemia de Jejum foi de $105,5 \pm 33,28$ mg/dL; de Insulina de Jejum, $10,29 \pm 8,4$ uUI/mL; de HbA1c, $5,89 \pm 1,09$ %. As análises de associação demonstraram maior risco de déficit cognitivo em pacientes de baixa escolaridade (RR 6,27; IC 3,52-11,16, $p < 0,001$) do sexo masculino (RR 1,72 IC 1,05-2,83, $p = 0,03$), com idade ≥ 75 anos (RR 4,60 IC 2,69-7,86, $p < 0,001$), FPP reduzida (RR 1,66 IC 1,27-2,17, $p < 0,001$) e menor funcionalidade (RR 1,14 IC 1,04-2,8, $p = 0,03$). Resistência insulínica aferida pelo HOMA-IR associou-se com déficit cognitivo em suas categorias extremas (abaixo do percentil 20 ou acima do percentil 60), configurando um padrão de curva de risco em “J”.

Entretanto, resistência insulínica não se associou ao desfecho de forma independente de idade e escolaridade. Conclusão: Resistência insulínica aferida pelo HOMA-IR associou-se a maior prevalência de déficit cognitivo em valores extremos do índice, configurando padrão de curva de risco em “J”. Entretanto tal associação foi mediada por fatores como baixa escolaridade e idade avançada.

Palavras-chave: Resistência Insulínica. Diabetes Melito. Déficit Cognitivo. Demência. Idoso.

2.2 Introdução

Com o estabelecimento da transição demográfica, houve um aumento na prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT).⁽¹⁾ Além do dano cumulativo aos órgãos e tecidos associado à epigenética, o envelhecimento determina uma mudança fisiológica do organismo, discutida na literatura científica e sem um consenso estabelecido, desde as teorias genético-desenvolvimentistas até as estocásticas.⁽²⁾

É difundido o conceito de que o envelhecimento leva à resistência insulínica⁽³⁾, devido ao declínio na função mitocondrial associado à idade. Além disso, há redução da função das ilhotas pancreáticas com o passar dos anos⁽⁴⁾, bem como o aumento da sarcopenia e aumento da gordura visceral.⁽⁵⁾ O envelhecimento da população é um contribuinte significativo da epidemia de DM. A incidência de DM aumenta com a idade, atingindo o ápice de 25,2% entre os com 65 anos ou mais, após o qual ambas incidência e prevalência parecem estabilizar.⁽⁶⁾

A DA tem correlação com acúmulo de proteínas A β e tau anormalmente dobradas em placas amiloides e emaranhados neuronais que levam à apoptose dos neurônios. Esses processos decorrem de erros da clivagem proteolítica que aumentam com o envelhecimento celular.⁽⁹⁾ Estima-se que a doença afete 10% dos indivíduos com idade superior a 65 anos e 40% acima dos 80 anos.⁽⁹⁾

Dentre as ações conhecidas da insulina no cérebro destaca-se atualmente seu potencial efeito sobre as funções cognitivas, incluindo a memória, devido à densa distribuição de receptores de insulina no hipocampo. Ademais, a insulina também regula a expressão da acetilcolina transferase, enzima responsável pela síntese de acetilcolina (ACh), um neurotransmissor crítico para manutenção da função cognitiva.⁽¹⁰⁾ A insulina que age no cérebro tem origem predominantemente pancreática, postulando-se portanto que a RI poderia mediar o déficit de memória e aumento do risco para DA.⁽¹¹⁾

Nesse contexto, abre-se uma potencial nova janela causal para a Demência, sobretudo pela Doença de Alzheimer, sendo relevante que se investigue possível associação entre RI e déficit cognitivo em indivíduos idosos.

2.3 Métodos

Trata-se de um estudo transversal que incluiu participantes oriundos dos ambulatórios de Geriatria e Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, um hospital universitário do sul do Brasil. A inclusão dos sujeitos de pesquisa foi realizada de forma consecutiva e por conveniência. Foi utilizado como critério de inclusão ter mais de 60 anos e foram excluídos pacientes que não pudessem comparecer na coleta ou tivessem demência grave com incapacidade completa em responder às testagens neurocognitivas. Todos os participantes consentiram e assinaram o TCLE (ANEXO I). No caso de incapacidade, seu responsável legal consentiu com sua inclusão após apresentação e assinatura do TCLE.

As características demográficas foram inferidas por meio de questionário padronizado desenvolvido para o estudo realizado durante a visita dos testes cognitivos e coleta sanguínea. O questionário era composto por informações clínicas, variáveis sócio demográficas e de estilo de vida relevantes como idade, sexo, escolaridade, tabagismo, consumo de bebida alcoólica, história médica pregressa e uso de medicamentos (ANEXO II). Escolaridade foi categorizada conforme anos de escolaridade, sendo definido como baixa escolaridade ter abaixo de 8 anos de ensino formal.

A avaliação antropométrica consistiu de peso corporal (em Kg) e altura (em cm). Para verificar o peso dos indivíduos, foi utilizada uma balança digital (Toledo 200Kg). O paciente foi pesado sem sapatos e com o mínimo de roupas possível. A altura foi aferida com o paciente em posição ereta, do chão ao vértice do crânio utilizando-se o *Frankfort plane*. A partir dessas medidas calculou-se o Índice de Massa Corporal (IMC), peso dividido pela altura em metros ao quadrado (Kg/m^2). A classificação do IMC foi baseada em pontos de corte proposto por Lipschitz: baixo-peso com $\text{IMC} < 22\text{Kg}/\text{m}^2$; eutrofia, IMC entre $22\text{Kg}/\text{m}^2$ e $27\text{Kg}/\text{m}^2$; e sobrepeso $\text{IMC} > 27\text{Kg}/\text{m}^2$.⁽¹²⁾

A medida da cintura (circunferência abdominal) foi verificada (com o paciente em pé) e registrada em cm. Foi utilizada uma fita inelástica de 0 a 143 cm, com precisão de 1mm; foi aferida no meio da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior do paciente, que foi orientado a não inspirar no momento da aferição. Os pontos de corte testados são os propostos pela *International Diabetes Federation*: 94cm para homens e 80cm para mulheres.⁽¹³⁾ Já os pontos de corte para RCQ considerados foram de 0,95 para homens e 0,85 para mulheres.⁽¹⁴⁾

Também foi verificada a pressão arterial do paciente (sentado) através de monitor automático de pressão arterial (Solidor Aneróide Velcro). Duas aferições foram realizadas e a média dessas foi calculada, assim como o uso prévio de medicações anti-hipertensivas, para definição de hipertensão arterial sistêmica. Hipertensão foi definida por média de valor aferido de $\text{PAS} \geq 140\text{mmHg}$ e/ou $\text{PAD} \geq 89\text{mmHg}$ e/ou uso de medicamento com ação anti-hipertensiva em conformidade com a Sétima Diretriz de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia.⁽¹⁵⁾ DM foi definido como glicemia $> 126\text{mg}/\text{dL}$ ou $\text{HbA1c} > 6,5\%$ e/ou uso de hipoglicemiante.

A força de preensão manual foi aferida através de um dinamômetro hidráulico - *Jamar® Hydrolic Hand Dynamometer* (modelo J0010; *Lafayette Instrument Company*, 2004) - aparelho portátil que expressa a força manual em quilograma-força (Kgf). Os pontos de corte da força de preensão palmar por sexo foram definidos pelo valor do percentil 20 da própria amostra, visto ainda não haver padronização para população brasileira.⁽¹⁶⁾

Para investigar o status glicêmico e RI, exames complementares (Glicemia, Hemoglobina Glicada e Insulina Sérica) foram coletados em jejum em apenas uma amostra, e foram analisados conforme eram coletadas. No ano de 1985, Matthews *et al* publicaram uma proposta chamada *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR). Este modelo matemático prediz o nível de RI de acordo com a glicemia e a insulinemia basais, e calcula-se conforme a seguinte fórmula = $(\text{IJ} \times \text{GJ})/22,5$ (IJ corresponde à

insulinemia de jejum em mU/L, e GJ, à glicemia de jejum em mmol/L).⁽¹⁷⁾ O ponto de corte considerado foi 2,34. Adicionalmente, foi testada categorização da variável segundo quintis de valor na amostra, sendo compiladas as categorias acima do ponto de corte para o quarto quintil.

O Índice de Barthel serve para mensurar a capacidade em desenvolver as Atividades de Vida Diária (AVD's). Na versão original a pontuação da escala varia de 0-100, com intervalos de 5 pontos⁽¹⁸⁾; e pontuações mais elevadas indicam maior independência funcional.

O desfecho principal - déficit cognitivo - foi aferido pela bateria de testes neuropsicológicos propostos pelo *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)*. Os cortes para cada teste foram definidos para a população brasileira por Bertolucci *et al* em 2001.⁽¹⁹⁾ Neste estudo, utilizou-se escore total máximo de 85 pontos para o CERAD-NB, considerando o somatório das pontuações da Fluência Verbal (FV); Memória da Lista de Palavras; Evocação da Lista de Palavras; Praxia Construtiva e Reconhecimento da Lista de Palavras. O ponto de corte para definir o desfecho Déficit Cognitivo foi de 45 pontos, condizente com os pontos de corte individuais para cada um dos testes preconizados por Bertolucci em 2001.⁽¹⁹⁾ Os testes do CERAD-NB foram avaliados individualmente como desfecho secundário, além do composto pelo teste exclusivo de memória e resultados do Mini Exame do Estado Mental.

No teste de fluência verbal, de categoria semântica e fonêmica, é solicitado ao paciente que fale o maior número de palavras (dentro de cada categoria exigida – animais ou frutas, por exemplo). O MEEM é um teste de 30 pontos que avalia orientação, memória imediata e de evocação, concentração, cálculo, linguagem e domínio espacial.

Também foi aplicado o *Clinical Dementia Rating (CDR)*, que avalia o desempenho funcional em distintas funções cognitivas através da avaliação da Memória, Orientação, Julgamento e Solução de Problemas, Assuntos da Comunidade, Lar e Passatempos, e Cuidados Pessoais. É derivado de uma síntese das classificações individuais em cada um dos 6 domínios de acordo com as regras de pontuação estabelecidas: 0 – sem alteração/saudável; 0,5 – Demência questionável; 1 – Demência leve; 2 – Demência moderada; 3 – Demência grave. A versão utilizada é a adaptada por Morris e validada para a população brasileira.⁽²¹⁾

Um dos instrumentos de uso frequente para auxiliar o diagnóstico de pacientes com Alzheimer, também aplicado neste estudo, é o teste do desenho do relógio (TDR), criado por Critchley, em 1953, inicialmente como uma testagem para analisar o desempenho funcional em lobos parietais.⁽²²⁾ A escala de Sunderland *et al* (1989) pontua 10 pontos no total e tem como ponto de corte 6 pontos.⁽²³⁾

Todos os dados coletados foram digitados em tempo real, continuamente, em banco de dados disponível online (web-based clinical research form: e-CRF) que foi desenvolvido para o presente estudo na plataforma do *Google Sheets™*.

Análises Estatísticas

A descrição dos participantes e análise univariada foi feita através de médias e desvio padrão, utilizando teste-t, ou proporções, pelo teste do qui-quadrado de Pearson, no programa SPSS, versão 19 para Windows.

Para as análises univariadas e multivariadas do desfecho principal de razão de prevalência de RI e Escore Total do CERAD-NB, foi utilizado Modelo Linear Generalizado, especificamente Regressão de Poisson Modificada com estimador robusto no programa supracitado. A análise multivariada foi hierarquizada, iniciando pelas variáveis mais distantes do desfecho (sociodemográficas - funcionalidade e força - resistência insulínica).

Cálculo do Tamanho Amostral:

Para avaliar a associação entre resistência insulínica e déficit cognitivo, considerando prevalência de 40% de resistência insulínica em indivíduos com déficit cognitivo versus 20% naqueles sem comprometimento, com poder de 80% com nível de significância bilateral de 95%, seriam necessários 234 indivíduos para identificar razão de prevalência de resistência insulínica 1,8 vezes maior entre aqueles com doença neurodegenerativa identificada.

Considerações Éticas:

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA (protocolo nº 170246). Todos os participantes, ou seus responsáveis em caso de impossibilidade, consentiram participação após apresentação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

2.4 Resultados

Foram 354 indivíduos elegíveis, sendo 85 excluídos (8 por Demência Grave; 77 por declinar ao convite ou não comparecimento às avaliações). A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas e clínicas dos 269 participantes incluídos entre abril de 2017 a agosto de 2018. A população é predominantemente feminina (n =180; 66,9%), de cor da pele branca (n=226; 84%), sendo 42% com baixa escolaridade (n=84), isto é, 8 anos ou menos de estudo formal.

A média de idade da população estudada foi de $70,8 \pm 7,53$ anos; IMC, $27,9 \pm 5,3$ Kg/m²; circunferência abdominal categorizada por sexo alterada em 72% dos participantes. Média da PAS de $129,5 \text{mmHg} \pm 16,02$ e PAD de $78,32 \pm 8,53$.

Dentre as comorbidades, houve alto percentual de indivíduos portadores de HAS (n = 178; 66,2%) e de DM (n=63; 23,4%). 113 (42%) participantes eram ex-tabagistas.

Os resultados neuropsicológicos e referentes às medidas laboratoriais de glicemia de jejum, hemoglobina glicada e insulina sérica estão também descritos na tabela 1. Na presente amostra, 63 (23,4%)

dos pacientes tinham diabetes; 96 (37,2%) apresentavam RI. Excluindo-se os portadores de DM, 72 (36%) apresentavam HOMA-IR $\geq 2,34$. Em relação aos desfechos, 50 (18,6%) dos indivíduos apresentam déficit cognitivo e 36 (13,4%) foram diagnosticados com Demência.

O escore de CERAD total composto pelos 5 testes neuropsicológicos correlacionou-se significativamente com o escore do MEEM ($r=0,65$; $p<0,001$) e do teste do relógio ($r=0,5$; $p<0,001$), sugerindo performance semelhante para identificação de déficit cognitivo.

A Tabela 2 apresenta associações entre as variáveis do estudo e o desfecho déficit cognitivo. Destaca-se risco 2,75 vezes maior para déficit cognitivo entre aqueles com mais de 75 anos de idade, e um risco quase 4 vezes maior entre os participantes com baixa escolaridade, independentemente de fatores de confusão. Da mesma forma, teste de força de preensão palmar e escore de funcionalidade global se associaram significativamente ao desfecho avaliado.

Resistência insulínica aferida pelo HOMA-IR associou-se com déficit cognitivo em suas categorias extremas - abaixo do percentil 20 ($\leq 1,18$) ou acima do percentil 60 ($\geq 2,25$) em comparação com níveis de nadir de risco (1,18 - 1,65), configurando um padrão de curva de risco em “J” (Gráfico 1). Entre Idosos com HOMA-IR $\leq 1,18$, havia uma tendência a serem mais velhos, com menores médias de IMC e circunferência abdominal, entretanto sem significância estatística.

Entretanto, resistência insulínica não se correlacionou ou se associou ao desfecho de forma independente de fatores de confusão (Tabela 3).

Adicionalmente, destaca-se pior performance nos testes cognitivos entre participantes categorizados com déficit cognitivo em comparação aos demais participantes, conforme esperado. Resultados descritos na Tabela 4.

2.5 Discussão

O trabalho teve como objetivo investigar a associação entre resistência insulínica e déficit cognitivo em idosos. Resultados evidenciaram que extremos de resistência insulínica se associaram à maior prevalência de déficit cognitivo. Idade acima de 75 anos, baixa escolaridade e força muscular reduzida são marcadores independentes para presença de déficit cognitivo. Somente os pacientes com baixos escores de HOMA-IR em comparação ao nadir de associação apresentaram maior prevalência de déficit cognitivo independentemente de fatores de confusão.

Resistência insulínica aferida pelo HOMA-IR associou-se com déficit cognitivo em suas categorias extremas, configurando um padrão de curva de risco em “J”. Todos os estudos até a atualidade que apresentaram esta característica são sobre dislipidemia, fatores de risco cardiovasculares, obesidade, ácido úrico, hepatopatia e consumo de álcool⁽²⁴⁻³⁰⁾, trazendo ineditismo ao descrito achado. Verificamos que

conforme aumenta a resistência insulínica aumenta o risco de déficit cognitivo de forma linear a partir do HOMA-IR 1,18, de acordo com dados previamente publicados.⁽⁴³⁻⁴⁷⁾

A referida associação entre DM2 e desenvolvimento de Alzheimer suscitou investigações científicas para tentar elucidar esta relação, principalmente porque 80% dos pacientes com DA tem ou RI ou DM2. Exemplo disso, a publicação de Eva Feldman em 2015, que aponta a RI como um link chave entre o déficit cognitivo e a síndrome metabólica.⁽⁴³⁾ Estudos epidemiológicos encontraram associação positiva entre hiperinsulinemia e disfunção cognitiva em humanos,⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾ enquanto, em estudos experimentais, a infusão de insulina cerebral melhorou a memória de ratos.⁽⁴⁶⁾ O paradoxo desses resultados entre animais e humanos poderia ser explicado porque, nos humanos, a hiperinsulinemia encontrada foi resultante de resistência insulínica, caracterizando deficiência funcional desse hormônio.⁽⁴⁷⁾

No entanto, também verificamos que os idosos com baixa resistência insulínica (HOMA-IR < 1,18) tinham uma maior prevalência de déficit cognitivo; tal fato poderia ser explicado por níveis insulínicos reduzidos como consequência da sua vulnerabilidade física e comorbidades. Contudo, em nossa amostra, não havia diferenças significativas nas médias de IMC, presença de comorbidades ou menor força de preensão palmar entre as categorias definidas pelo HOMA-IR. Porém, apesar dos níveis glicêmicos em jejum serem semelhantes entre os estratos, a média de insulina sérica era significativamente menor no grupo com HOMA-IR<1,18 e significativamente maior nos dois maiores quintis de Resistência Insulínica aferida, sugerindo que os extremos de níveis insulínicos sejam marcadores de maior vulnerabilidade física ou cognitiva, não se podendo demonstrar associação independente de idade e escolaridade. Conforme NETO E COLS, na prática clínica, a insulina reduzida, quando coletada de portadores de DM, poderá não indicar uma baixa resistência insulínica, mas sim uma falência na função da célula beta pancreática, suscitando serem esses os participantes no extremo de comprometimento do referido eixo hormonal. Entretanto, neste estudo, mesmo quando excluídos os participantes com DM, o padrão de associação se manteve inalterado naqueles com baixos níveis de HOMA-IR.⁽⁴⁸⁾

Em concordância com os resultados apresentados neste presente estudo, Nascimento RASA E COLS demonstraram maior risco para desenvolvimento de déficit cognitivo em pessoas de baixa escolaridade, sendo que nos não alfabetizados a prevalência de déficit cognitivo foi de 33,8% em comparação a 6,9% nos alfabetizados.⁽³⁷⁾ Uma pesquisa brasileira, estudo FIBRA, demonstrou resultado semelhante.⁽³²⁻³⁵⁾ Rocha, Klein e Paschoalotti (2014)⁽³⁶⁾ ressaltam que o baixo nível de escolaridade pode estar associado com o declínio das funções cognitivas de forma mais acelerada na velhice. Um estudo realizado pelo SABE - Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento em 2.143 idosos residentes na cidade de São Paulo com média de idade de 69 anos, identificou que 60% destes idosos têm menos de sete anos de escolaridade e que os problemas cognitivos observados em 11% da amostra foram mais frequentes em idosos que nunca frequentaram escola (17%), do que em idosos com mais de sete anos de estudos.⁽³⁸⁾

Em estudo de ARAUJO E COLS, participantes com redução de força e performance física tinham maior probabilidade de apresentar déficit cognitivo ou demência.⁽³⁹⁾ Neste sentido, o declínio cognitivo

poderia estar relacionado ao comprometimento da capacidade física destes indivíduos, potencialmente mediado pela Síndrome de Fragilidade, com consequente perda de autonomia e independência para execução das atividades de vida diária e consequente redução da qualidade de vida.⁽⁴⁰⁾ Além dos inúmeros benefícios relacionados à saúde em geral⁽⁴¹⁾ a atividade física parece exercer um efeito positivo sobre vários processos cognitivos em idosos.⁽⁴²⁾ e, de certa forma, ser a resistência insulínica um marcador de insuficiência muscular. Nesta amostra, a redução de força de preensão manual também se associou de forma significativa à maior prevalência de déficit cognitivo e demência, mesmo após ajustes para idade, sexo e escolaridade.

Diferentemente do que apresentado por estes autores, há estudos que demonstram associação entre fatores de risco para doença cardiovascular e demência. Segundo LUCHSINGER E COLS, quatro fatores de risco - diabetes, hipertensão, cardiopatia e tabagismo atual - associam-se a maior risco de DA quando analisados individualmente.⁽³¹⁾ Sendo o risco de DA maior ainda com o acúmulo dessas diferentes entidades, sendo a OR ajustada para *provável* DA de 3,4 (IC 95%: 1,86-3,8; p para tendência <0,001) para o acúmulo de 3 ou mais fatores em comparação com nenhum fator de risco. Diabetes e tabagismo atual foram os mais fortes fatores de risco isolados ou em grupos, mas a hipertensão e as doenças cardíacas também foram relacionadas a um maior risco de DA quando agrupadas com diabetes, tabagismo ou entre si. É provável que houve falta de poder no presente estudo para evidenciar associação entre os fatores de risco clássicos e déficit cognitivo nessas análises, assim como para resistência insulínica, visto que as diferenças de prevalências para os fatores em estudo ficaram aquém do esperado.

As principais limitações advêm do baixo poder para testagem da hipótese principal e para complementar as análises multivariadas, sobretudo porque a prevalência da variável independente principal, RI, ter sido evidenciada abaixo do esperado para a média de idade da população estudada. Adicionalmente, os autores reconhecem limitações inerentes ao delineamento transversal, sendo o estudo longitudinal a melhor forma de avaliar capacidade preditiva de um determinado fator a um desfecho. Entretanto, salientamos que o ineditismo da hipótese atual permitiu aos autores conduzir um estudo exploratório, que evidenciou comportamento de associação em J entre valores de resistência insulínica e déficit cognitivo, trazendo evidência que respaldará maiores estudos no futuro.

Resistência insulínica aferida pelo HOMA-IR associou-se com déficit cognitivo em suas categorias extremas, configurando um padrão de curva de risco em “J”. Entretanto, nesta amostra após ajustes para idade e escolaridade, tal associação manteve-se significativa somente para baixos níveis de HOMA-IR, diferentemente do que se aventou. Ademais, fatores de risco clássicos para demência, tais como idade \geq 75 anos, baixa escolaridade, sexo masculino, força de preensão palmar reduzida e funcionalidade comprometida associaram-se de forma independente ao déficit cognitivo.

Tabela 1 – Características sociodemográficas, antropométricas, cognitivas, funcionais, laboratoriais e clínicas dos idosos participantes do estudo.

Variáveis	Média ± DP ou n (%)
Idade (anos)	70,8 ± 7,53
≥75 (anos)	85 (31,6)
Sexo	
Feminino	180 (66,9)
Escolaridade	
1 a 4 anos	29 (10,8)
5 a 8 anos	55 (20,4)
9 a 11 anos	60 (22,3)
> 11 anos	125 (46,5)
Cor da pele	
Branca	226 (84)
Mista/mulata	22 (8,2)
Negra	14 (5,2)
Índia	3 (1,1)
Ignorada	4 (1,5)
Tabagismo	
Nunca fumou	155 (57,6)
Ex-tabagistas	113 (42)
Continua fumando	1 (0,4)
Índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	27,9 ± 5,30
IMC ^a ≥ 25Kg/m ²	188 (69,9)
Circunferência Abdominal	93,2 ± 13,74
Homens ≥ 94cm; Mulheres ≥ 80cm	194 (72,1)
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	129,52 ± 16,02
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	78,32 ± 8,53
Hipertensão Arterial Sistêmica	178 (66,2)
Força de Preensão Palmar	23,77
Força de Preensão Palmar (Sexo < p20 ^b)	49 (18,2)
Mini Exame do Estado Mental	26,65 ± 3,21
Teste do Relógio	8,32 ± 2,34
Fluência Verbal	14,78 ± 4,61
Índice de Barthel (< 90)	11 (4,1)
Hemoglobina Glicada (%)	5,89 ± 1,09
Insulina de Jejum (uUI/mL)	10,29 ± 8,4
Glicemia de Jejum (mg/dL)	105,25 ± 33,28
Diabetes Melito tipo 2	63 (23,4)
HOMA-IR ^c	2,85 ± 2,89
< 1,18	
total	51 (18,9)
com déficit cognitivo	12 (23,5)
1,18-1,65	
total	52 (19,3)
com déficit cognitivo	5 (9,6)
1,65-2,25	
total	51 (18,9)
com déficit cognitivo	8 (15,7)
≥ 2,25	
total	115 (42,7)
com déficit cognitivo	25 (21,7)
Resistência Insulínica (HOMA ≥ 2,34)	
total	96 (37,2)
com déficit cognitivo	14 (19,4)
sem DM2 ^d	55 (20,45)
Escore total CERAD	54,02 ± 11,25
Escore de Memória ^e	18,36 ± 5,67

Déficit Cognitivo (CERAD ^f < 45 pontos)	50 (18,6)
Demência (CERAD < 45 + CDR ^g ≥ 0,5)	36 (13,4)

^aÍndice de Massa Corporal ^bPonto de corte menor que o percentil 20 para amostra por sexo

^cHomeostasis Model Assessment Insulin Resistance ^dDiabete Melito tipo 2 ^eEvocação de Palavras + Reconhecimento da Lista de Palavras + Recordatório de Figuras ^fConsortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

^gClinical Dementia Rating

Tabela 2 - Associações entre as variáveis em estudo e déficit cognitivo.

	Déficit Cognitivo - n (%)	RR (IC95%)	p	Ajustado	p
Idade					
> 75 anos	34 (40)	4,60 (2,69-7,86)	< 0,001	3,04 (1,74-5,32) ^e	0,001
< 75 anos	16 (8,7)	-	-		
Sexo					
Masculino	23 (25,8)	1,72 (1,05-2,83)	0,03	1,43 (0,9-2,25) ^e	0,1
Feminino	27 (15)	-	-		
Cor					
Não branco	13 (30,2)	1,84 (1,07-3,17)	0,02	1,63 (1,0-2,65) ^e	0,05
Branco	37 (16,4)	-	-		
Escolaridade					
0 a 8 anos	37 (44)	6,27 (3,52-11,16)	< 0,001	4,18 (2,24-7,78) ^e	< 0,001
> 9 anos	13 (7)	-	-		
FPP ^a					
Alterada	23 (46,9)	1,66 (1,27-2,17)	< 0,001	1,82 (1,14-2,90) ^f	0,01
Normal	26 (12)	-	-		
IMC ^b					
≥ 25	31 (16,5)	1,42 (0,86-2,36)	0,18	X	
< 25	19 (23,5)	-	-		
Circunferência Abdominal					
Alterada	31 (16)	0,66 (0,4-1,15)	0,15	X	
Normal	16 (23,9)	-	-		
HAS ^c					
Sim	31 (17,4)	0,83 (0,5-1,4)	0,49	X	
Não	19 (20,9)	-	-		
DM2 ^d					
Sim	13 (20,6)	1,15 (0,65-2,02)	0,63	X	
Não	37 (18)	-	-		
Índice de Barthel					
≤ 90	25 (25,3)	1,14 (1,04-2,8)	0,03	0,93 (0,61-1,41)	0,7
> 90	25 (14,7)	-	-		

^aForça de Preensão Palmar ^bÍndice de Massa Corporal ^cHipertensão Arterial Sistêmica ^dDiabetes Melito tipo 2 – categoria de referência ^eModelo1: ajuste: idade, sexo, escolaridade, cor da pele ^fModelo2: modelo1 + FPP + resistência insulínica

Tabela 3. Descrição do Perfil Associação entre resistência insulínica e déficit cognitivo

	Glicemia de Jejum Média (IC95%)	Insulina sérica Média (IC95%)	Déficit Cognitivo ^b RR (IC95%)	P ^b	Déficit Cognitivo ^c (RR IC95%)	p
RI categorias						
≤1,18	105,1 (98,03-112,3)	4,2 (3,9-4,4)	2,45 (1,1-6,45)	0,05	2,45 (1,05-5,75)	0,03
1,18-1,65	109,2 (96,7-121,7)	6,1 (5,8-6,3)	-	-	-	-
1,66-2,25	96,81 (92,3-101,2)	7,8 (7,48-8,2)	1,01 (0,92-1,24)	0,35	NA ^d	-
≥2,25	107,5 (100,3-114,7)	16,5 (14,5-18,5)	1,15 (1,01-1,32)	0,03	1,67 (0,78-3,06)	0,1
	p ^a =0,2	p ^a <0,001				
RI						
HOMA<2,34	103,6 (98,7-108,4)	6,2 (5,8-6,5)	-	-	-	-
HOMA≥2,34	108,2 (100,7-115,8)	17,1 (15,1-19,3)	1,13 (0,62- 2,07)	0,7	0,93 (0,56-1,53)	0,1
	p=0,28	p<0,001				

^aANOVA ^bRegressão de Poisson Modificada Univariada ^cAjustado para Idade, escolaridade e força de prensão palmar ^dNA=não analisado

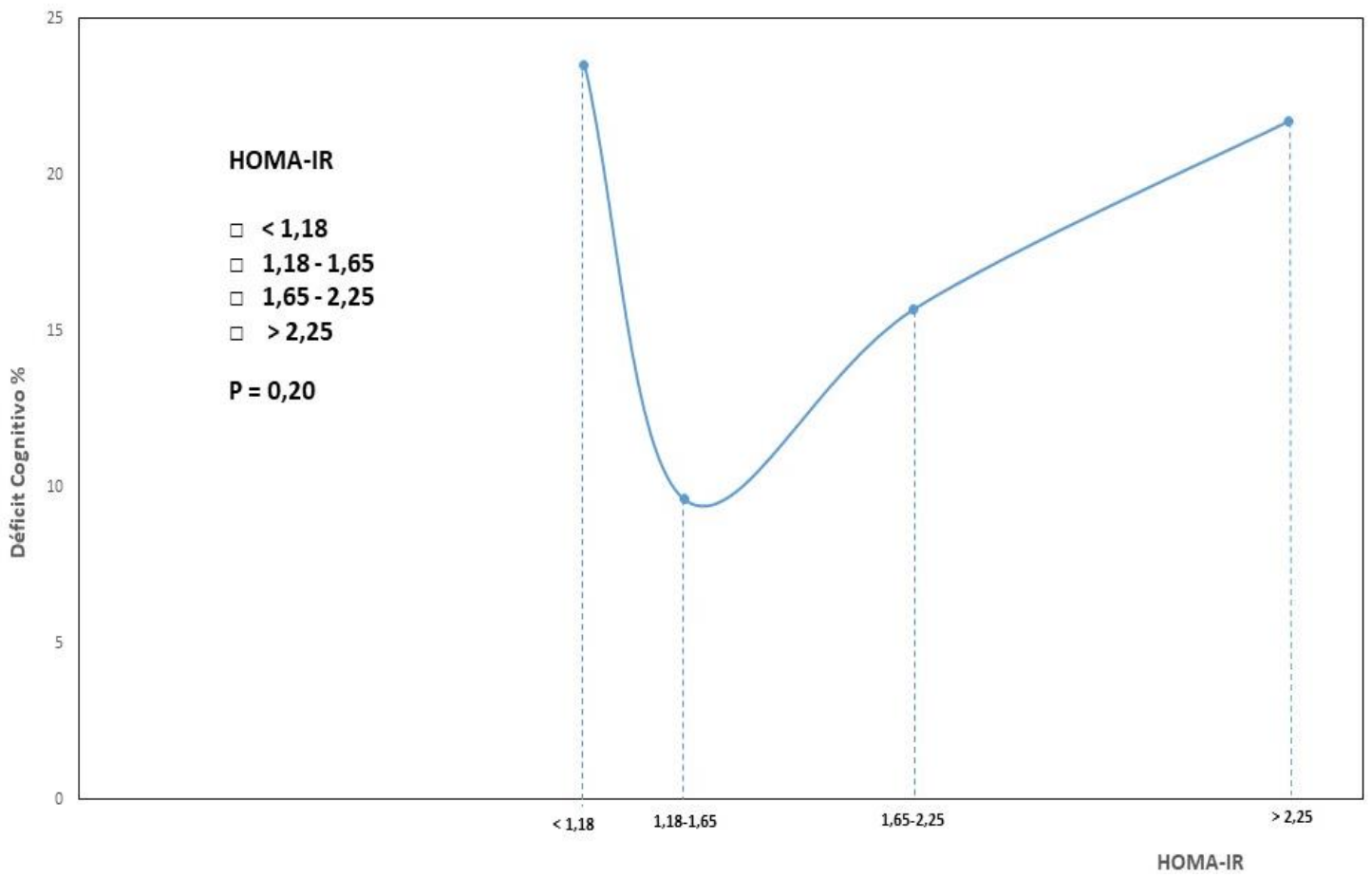
Tabela 4 - Testagem neuropsicológica por status cognitivo (Média ± DP).

	Déficit Cognitivo		Diferença absoluta (IC)	P
	NÃO	SIM		
CERAD ^a tot (máx. 85p)	58,1 ± 7,57	36,15 ± 6,2	21,95 (19,69-24,21)	< 0,001
Fluência Verbal	16,05 ± 3,9	8,94 ± 2,4	7,1 (5,9-8,3)	< 0,001
Lista de Palavras	17,1 ± 3,5	9,78 ± 2,9	7,3 (6,27-8,39)	< 0,001
Evocação de Palavras	6,1 ± 1,7	2,52 ± 1,85	3,58 (3,04-4,11)	< 0,001
Reconhecimento da Lista de Palavras	9,5 ± 0,7	8,03 ± 1,65	1,15(1,01-1,32)	< 0,001
Escore de Memória	19,87 ± 4,85	1,77 ± 4,1	8,1 (6,64-9,55)	< 0,001
Mini Exame do Estado Mental	219 ± 27,5	50 ± 22,94	4,56 (3,73-5,39)	< 0,001
Teste do Relógio	8,77 ± 1,84	6,36 ± 3,15	2,41 (1,74-3,07)	< 0,001

^aConsortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

Gráfico 1 – Resistência Insulínica e Déficit Cognitivo

RESISTÊNCIA INSULÍNICA E DÉFICIT COGNITIVO



2.6 Referências

1. Barreto ML, Teixeira MG, Morais Neto OL, Duarte EC. O nascimento, a vida, o adoecimento, a morte e a atenção à saúde da população brasileira durante 20 anos de Sistema Único de Saúde: uma síntese. In: Ministério da Saúde, organizador. Saúde Brasil 2008: 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília: Ministério da Saúde; 2009;407-416
2. FARINATTI, Paulo de Tarso Veras. Teorias biológicas do envelhecimento: do genético ao estocástico. Rev Bras Med Esporte, Niterói, v. 8, n. 4. Aug. 2002;129-138
3. Amati F, Dubé JJ, Coen PM, Stefanovic-Racic M, Toledo FG, Goodpaster BH. Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging. Diabetes Care 2009;32:1547–1549
4. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, DiPietro L, Cline GW, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. Science 2003;300:1140-1142
5. Margutti KMM, Schuch NJ, Schwanke CHA. Marcadores inflamatórios, sarcopenia e seus critérios diagnósticos em idosos: uma revisão sistemática. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., Rio de Janeiro, 2017; 20(3):444-456
6. <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html> - acessado em 17 de maio de 2018
7. Trollor JN, Valenzuela MJ. Brain ageing in the new millennium. Aust N Z J Psychiatry. 2001 Dec;35(6):788-805. Review. PubMed PMID: 11990890
8. Cleeland C, Pipingas A, Scholey A, White D. Neurochemical Changes in the Aging Brain: A Systematic Review. Neurosci Biobehav Rev. 2019 Jan 6. pii: S0149-7634(18)30622-5
9. Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M. B., de Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., & Van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer's disease. The Lancet, 388(10043),505–517.doi :10.1016/s0140-6736(15)01124-1
10. Umegaki H (2013) Insulin resistance in the brain: a new therapeutic target for Alzheimer's disease. J Diabetes Investig 4(2):150–151. doi:10.1111/jdi.12027
11. Tremblay-Mercier J (2012) Peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPARα) agonists: a potential tool for a healthy aging brain. In: Gallelli L (ed) Pharmacology. InTech, 123-140. doi:00.5772/32056
12. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. Prim Care. 1994;21:55-67
13. <https://www.idf.org/> - acesso em 10/02/2019
14. Decoda Study Group, Nyamdorj R, Qiao Q, Lam TH, Tuomilehto J, Ho SY, Pitkaniemi J, Nakagami T, Mohan V, Janus ED, Ferreira SR. BMI compared with central obesity indicators in relation to diabetes and hypertension in Asians. Obesity 2008 Jul;16(7):1622-1635
15. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol 2016 (supl.3)

16. Fried, L. P. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, Washington, v.56A, n.3, 2001;146-156
17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9
18. Mahoney Fi, Barthel Dw. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965 Feb;14:61-5. PubMed PMID: 14258950
19. Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001 Sep;59(3-A):532-6. PubMed PMID: 11588630
20. Chandler MJ, Lacritz LH, Hynan LS, Barnard HD, Allen G, Deschner M, Weiner MF, Cullum CM. A total score for the CERAD neuropsychological battery *Neurology*. Jul 2005, 65(1)102-106. doi:10.1212/01.wnl.0000167607.63000.38
21. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Schuh A, de Almeida. VL, et al. Validity of the clinical dementia rating scale for the detection and staging of dementia in Brazilian patients. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2007;21(3):210-217
22. Critchley M. *The Parietal Lobes*. New York, NY: Hafner Publishing Company; 1953
23. Sunderland, T., Hill, J. L., Mellow, A. M., Lawlor, B. A., Gundersheimer, J., Newhouse, P. A., & Grafman, J. H. (1989). Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity. *Journal American Geriatric Society*; 725-729
24. de Jonge P, Roest AM. Why would associations between cardiometabolic risk factors and depressive symptoms be linear? *BMC Med*. 2014 Oct 28;12:199. doi: 10.1186/s12916-014-0199-x
25. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. The mixed benefit of low lipoprotein(a) in type 2 diabetes. *Lipids Health Dis*. 2017 Sep 12;16(1):171. doi: 10.1186/s12944-017-0564-9
26. Jani BD, Cavanagh J, Barry SJ, Der G, Sattar N, Mair FS. Revisiting the J shaped curve, exploring the association between cardiovascular risk factors and concurrent depressive symptoms in patients with cardiometabolic disease: Findings from a large cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014 Oct 28;14:139. doi: 10.1186/1471-2261-14-139
27. Hsieh CH, Lin JD, Wu CZ, Hsu CH, Pei D, Liang YJ, Chen YL. Is lower uric acid level better? A combined cross-sectional and longitudinal study in the elderly. *Endocrine*. 2014 Dec;47(3):806-15. doi: 10.1007/s12020-014-0201-6. Epub 2014 Feb 21
28. Loria P, Marchesini G, Nascimbeni F, Ballestri S, Maurantonio M, Carubbi F, Ratziu V, Lonardo A. Cardiovascular risk, lipidemic phenotype and steatosis. A comparative analysis of cirrhotic and non-cirrhotic liver disease due to varying etiology. *Atherosclerosis*. 2014 Jan;232(1):99-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.030. Epub 2013 Nov 6

29. Kwon OW, Jun DW, Lee SM, Lee KN, Lee HL, Lee OY, Yoon BC, Choi HS. Carbohydrate but not fat is associated with elevated aminotransferases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 May;35(9):1064-72. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05061.x. Epub 2012 Mar 19
30. Bau PF, Bau CH, Rosito GA, Manfro WC, Fuchs FD. Alcohol consumption, cardiovascular health, and endothelial function markers. *Alcohol.* 2007 Nov;41(7):479-88
31. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005;65:545
32. Bilotta C, Bowling A, Nicolini P, Casè A, Vergani C. Quality of life in older outpatients living alone in the community in Italy. *Health Soc Care Community* 2012;20:32-41
33. Agrigoroaei S, Lachman ME. Cognitive functioning in midlife and old age: combined effects of psychosocial and behavioral factors. *J Gerontol B Psychol Soc Sci* 2011; 66 Suppl 1:i130-40
34. Robert SA, Cherepanov D, Palta M, Durham NC, Feeny D, Fryback DG. Socioeconomic status and age variations in health-related quality of life: Results from the national health measurement study. *J Gerontol B Soc Sci* 2009;64:378-89
35. Neri AL, Yassuda MS, Araújo LF, Eulálio MC, Cabral BE, Siqueira MEC, Santos GA, Moura JGA. Metodologia e perfil sociodemográfico, cognitivo e de fragilidade de idosos comunitários de sete cidades brasileiras: Estudo FIBRA. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, abr, 2013;29(4):778-792*
36. Rocha JP, Klein OS. Qualidade de vida, depressão e cognição a partir da educação gerontológica mediada por uma rádio-poste em instituições de longa permanência para idosos. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, 2014;115-128*
37. Nascimento RASA, Batista RTS, Rocha SV, Vasconcelos LRC. Prevalência e fatores associados ao declínio cognitivo em idosos com baixa condição econômica: estudo MONIDI. *J Bras Psiquiatr.* 2015;64(3):187-92
38. Lebrão ML, Duarte YAO. SABE – Saúde, Bem-estar e Envelhecimento – O Projeto Sabe no município de São Paulo: uma abordagem inicial. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2003
39. Araujo CCR, Silveira C, Simas JPN, Zappelini A, Parcias SR, Guimarães ACA. Aspectos cognitivos e nível de atividade física de idosos. *Saúde (Santa Maria), Santa Maria, Vol. 41, n. 2, Jul./Dez 2015;193-202*
40. Machado JC, et al. Declínio cognitivo de idosos e sua associação com fatores epidemiológicos em Viçosa, Minas Gerais. *Rev bras geriatr gerontol.* 2011;4(1):109-121
41. Shibata A, et al. Prevalence and demographic correlates of meeting the physical activity recommendation among Japanese adults. *J Phys Act Health* 2009;6(1):24-32
42. Hillman CH, et al. Physical activity and cognitive function in a cross-section of younger and older community-dwelling individuals. *Health Psychol.* 2006;25(6):678-87
43. Feldman EL, Kim B. Insulin resistance as a key link for the increased risk of cognitive impairment in the metabolic syndrome. *Experimental & Molecular Medicine.* 2015;47, e149. doi:10.1038/emm.2015.3

44. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkänen L, Helkala E-L, Vanhanen M, Hänninen T, et al. Essential hypertension and cognitive function: the role of hyperinsulinemia. *Hypertension*. 1993;22:771-9
45. 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
46. Park CR, Seeley RJ, Craft S, Woods SC. Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. *Physiol Behav*. 2000;68:509-14
47. 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
48. Neto BG, Tambascia MA. Avaliação Laboratorial e Diagnóstico da Resistência Insulínica. *Atheros* 2002;13(2):44

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Resistência insulínica aferida pelo HOMA-IR associou-se com déficit cognitivo em suas categorias extremas, configurando um padrão de curva de risco em “J”. Entretanto, nesta amostra após ajustes para idade e escolaridade, tal associação não foi mais observada. Os resultados do presente estudo sugerem ser a resistência insulínica um marcador de risco. Entretanto estudos prospectivos com maior poder devem ser conduzidos para avaliar capacidade preditiva desse fator para desenvolvimento de Demência, sobretudo Demência na Doença de Alzheimer.

ANEXO I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: INVESTIGAR A ASSOCIAÇÃO ENTRE RESISTÊNCIA INSULÍNICA E DÉFICIT COGNITIVO EM PACIENTES IDOSOS ACOMPANHADOS EM AMBULATÓRIO DE ATENÇÃO TERCIÁRIA

Nº do projeto GPPG: 170246

Você ou a pessoa pela qual você é responsável está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar e identificar qual a relação entre resistência insulínica e déficit cognitivo. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Geriatria e Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

A insulina é um hormônio responsável pelo transporte de açúcar no sangue para as células. Em alguns casos, a insulina não é produzida e não é capaz de fazer esse transporte do açúcar do sangue e isso é chamado de diabetes. Nos casos de resistência à insulina, as células do nosso corpo respondem cada vez menos à presença de insulina. E isso poderia ser chamado de pré-diabetes. O déficit cognitivo é caracterizado por alterações na maneira como o indivíduo processa informações, na memória, atenção, raciocínio, entre outras características, que passam a ser mais baixo que a média da população da mesma idade. Assim, o objetivo da pesquisa é avaliar e identificar qual a relação entre resistência insulínica e déficit cognitivo em pessoas que têm e que não têm déficit cognitivo.

Se você aceitar a participação na pesquisa, responderá a perguntas sobre dados pessoais, aspectos de saúde, uso de medicações, memória, orientação de data, hora, concentração e linguagem. Após a resposta aos questionários, será avaliado se o participante se enquadra nos critérios da pesquisa e se participará das etapas seguintes.

Para aqueles que continuarem na pesquisa, serão medidas pressão arterial, altura, peso, força da mão (para este, você será instruído a sentar em uma cadeira, segurar um aparelho de aproximadamente 500g e apertá-lo) e circunferência abdominal. Além disso, o participante terá que coletar 10mL de sangue (equivalente a uma colher de sopa) em jejum para os exames de glicose (açúcar no sangue), insulina e hemoglobina glicada (exame que faz a medida média da glicose dos últimos três meses). Após a realização destes exames, as amostras de sangue serão descartadas.

Estas avaliações serão realizadas no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA e terão duração de aproximadamente 3 horas. Caso seja necessário, nós acessaremos o prontuário do participante para complementar ou confirmar os resultados desses exames.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa estão relacionados à avaliação de memória e aplicação dos testes, onde pode haver certo desconforto psicológico passageiro, como angústia devido à dificuldade de lembrar das respostas. Pode ocorrer também desconforto quanto ao

tempo de resposta aos questionários. A coleta de sangue pode causar dor passageira e ocasionar hematoma (mancha roxa) local. A medida de pressão pode causar leve desconforto por compressão do braço ao inflar o aparelho.

O benefício direto ao participar do estudo é identificar a resistência à insulina ou possível diabetes. Nestes casos, será informado à equipe assistente para encaminhamento adequado. Além disso, a pesquisa contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e, se aplicável, os resultados do estudo poderão beneficiar futuros pacientes.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida pela não participação, ou ainda, desistência da participação e retirada do consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e o participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr. Renato Gorga Bandeira de Mello, pelo telefone (51) 33596400 ou com a pesquisadora Mariana Kunrath Tocchetto Pritsch, pelo telefone (51) 33598152, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura (se aplicável)

Nome do responsável

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

ANEXO II - FORMULÁRIO DE PESQUISA

ID do Participante 	Data do Atendimento ... / ... /201 ...
Iniciais do Participante 	Data de Nascimento: ... / ... /19 ...
Telefone 1: 	Telefone 2:
Nome informante (se aplicável):	
Examinador:	

Critérios de Seleção	
Idade > 60 anos	() SIM () NÃO Se NÃO → EXCLUÍDO
Demência Grave	() SIM () NÃO Se sim → EXCLUÍDO

Paciente veio em jejum de 8 horas? () SIM () NÃO
Se não, remarcar -> DATA ... / ... /201 ... HORA ___h___min
Paciente coletou exames? () SIM () NÃO
Se não, remarcar -> DATA ... / ... /201 ... HORA ___h___min
Paciente assinou o TCLE? () SIM () NÃO
Se sim, DATA ... / ... /201 ...
Se não, EXCLUÍDO ()

QUESTIONÁRIO – Variáveis Sociodemográficas e História Médica

Sexo: M F

Qual é sua cor/raça? Branca Mista/Mulata Negra
 Índia IGN Outra

Quantos anos estudou na escola, faculdade em anos completos? | . | . | . | . | (NÃO ESTUDOU=00)

TABAGISMO

Você já fumou 100 cigarros ou mais na vida? Sim Não Não lembra quantos

Você continua fumando? Sim Não, parei Nunca fumou (VÁ PARA ALIMENTAÇÃO)

Quantos cigarros fuma(va) por dia? | | | | | cigarros

BEBIDAS ALCOÓLICAS

Você toma ou tomava bebidas alcoólicas? Sim Tomava, mas parei de beber Nunca tomei → pular

Nos últimos 30 dias, incluindo sábado e domingo, com que frequência e que quantidade de bebidas alcoólicas você tomou?

Código	1	2	3	4	5	6
	Dose	Cálice de Aperitivo	Copo comum, cálice de vinho	Lata/garrafa peq./copo tulipa	½ Garrafa	1 Garrafa
Volume	50 ml.	100 ml.	150 ml.	-	-	-

Tipo de bebida	Código da unidade	Quantidade	Quantos dias tomou?
Cerveja	_____	_____	_____
Vinho	_____	_____	_____
Espumante	_____	_____	_____
Cachaça, whisky, vodka, tequila, rum	_____	_____	_____
Outro:	_____	_____	_____

História médica progressa:

HAS Doença da Tireoide AVC DM tipo 2 Doença de Parkinson

Outra: _____

Medicamentos em uso:

MEDICAÇÕES	DOSE DIÁRIA	MEDICAÇÕES	DOSE DIÁRIA

História familiar:

DM HAS Demência ou Alzheimer

Outra: _____

QUESTIONÁRIO – Variáveis Exame Físico

ANTROPOMETRIA

Peso 1 kg

Altura 1 cm

Cintura 1 cm

Quadril 1 cm

Índice de Massa Corporal kg/m² → CÁLCULO DO IMC: MÉDIA DO PESO/(MÉDIA DA ALTURA)²

MEDIDAS DA PRESSÃO ARTERIAL

Pressão arterial sistólica 1 mmHg

Pressão arterial diastólica 1 mmHg

Pressão arterial sistólica 2 mmHg

Pressão arterial diastólica 2 mmHg

Média da Pressão Sistólica: mmHg

Média da Pressão diastólica: mmHg

FORÇA DE PRENSÃO PALMAR (dinamômetro):

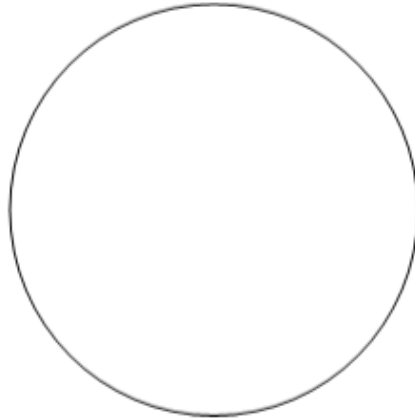
Mão dominante: D E

Medida de Força da Mão direita 1 Kgf

Medida de Força da Mão esquerda 1 Kgf

TESTAGEM COGNITIVA

TESTE DO RELÓGIO



Pontuação relógio: |.....|

1 ponto	Não houve iniciativa ou não conseguiu. Desenho não interpretável.
2 pontos	Desenho indica que a solicitação foi de certa forma compreendida, mas pouca semelhança com um relógio.
3 pontos	Distorção na numeração. Faltam números ou estes estão fora do mostrador. Ausência de ponteiros.
4 pontos	Números faltando ou situados fora dos limites do relógio.
5 pontos	Numeração em ordem inversa, ou concentrada em alguma parte do relógio.
6 pontos	Interpretação errada da solicitação de desenho dos ponteiros (desenho de relógio digital, indicação de horas colocando círculos nos números, etc.)
7 pontos	Ponteiros alterados, porém compreensíveis; hora errada, mas números corretos.
8 pontos	Pequenos erros no tamanho e posição dos ponteiros.
9 pontos	Pequeno erro no tamanho dos ponteiros. Posição de hora corretas.
10 pontos	Desenho correto.

Fluência verbal semântica em 1 minuto (animais ou frutas):

|.....| em 1 minuto

**ATIVIDADES
VIDA DIÁRIA**

Escala Barthel	
Alimentação	0- <input type="checkbox"/> incapaz de realizar sozinho 5- <input type="checkbox"/> precisa de ajuda para cortar, passar manteiga 10- <input type="checkbox"/> independente
Banho	0- <input type="checkbox"/> dependente 5- <input type="checkbox"/> independente (chuveiro)
Atividades Rotineiras	0- <input type="checkbox"/> Precisa de ajuda 5- <input type="checkbox"/> independente rosto, dentes, barbear
Vestir-se	0- <input type="checkbox"/> dependente 5- <input type="checkbox"/> precisa de ajuda mas consegue fazer uma parte sozinho 10- <input type="checkbox"/> independente incluindo laços e botões
Intestino	0- <input type="checkbox"/> incontinente faz enema 5- <input type="checkbox"/> acidente ocasional 10- <input type="checkbox"/> continente
Sistema Urinário	0- <input type="checkbox"/> Incontinente, caterizado e incapaz de manejo 5- <input type="checkbox"/> acidente ocasional 10- <input type="checkbox"/> Contínente
Uso Banheiro	0- <input type="checkbox"/> dependente 5- <input type="checkbox"/> precisa de ajuda 10- <input type="checkbox"/> independente pentear-se, limpar-se
Transferência da cama para cadeira e vice versa	0- <input type="checkbox"/> incapacitado, sem equilíbrio para ficar sentado. 5- <input type="checkbox"/> muita ajuda (1 ou 2 para sentar) 10- <input type="checkbox"/> pouca ajuda verbal ou física 15- <input type="checkbox"/> independente
Mobilidade (superfícies planas)	0- <input type="checkbox"/> imóvel ou < 50 metros 5- <input type="checkbox"/> cadeira de rodas independente >50 metros 10- <input type="checkbox"/> caminha com ajuda de uma pessoa, verbal ou física > 50 metros 15- <input type="checkbox"/> independente mas pode precisar ajuda bengala
Escadas	0- <input type="checkbox"/> Incapacitado 5- <input type="checkbox"/> Precisa de ajuda (verbal, física ou carregado) 10- <input type="checkbox"/> independente

BÁSICAS DE

AVALIAÇÃO CLÍNICA DE DEMÊNCIA
CLINICAL DEMENTIA RATING (CDR)

	Saudável CDR 0	Demência questionável CDR 0,5	Demência leve CDR 1	Demência moderada CDR 2	Demência grave CDR 3
MEMÓRIA	Sem perda de memória, ou apenas esquecimento discreto e inconsistente	Esquecimento leve e consistente; lembrança parcial de eventos; "esquecimento benigno"	Perda de memória moderada, mais acentuada para fatos recentes; o déficit interfere com atividades do dia-a-dia	Perda de memória grave; apenas material <i> muito </i> aprendido é retido; materiais novos são rapidamente perdidos	Perda de memória grave; apenas fragmentos permanecem
ORIENTAÇÃO	Plenamente orientado	Plenamente orientado	Dificuldade moderada com as relações de tempo; orientado no espaço no exame, mas pode ter desorientação geográfica em outros locais	Geralmente desorientado	Orientação pessoal apenas
JULGAMENTO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS	Resolve bem problemas do dia-a-dia, juízo crítico é bom em relação ao desempenho passado	Leve comprometimento na solução de problemas, semelhanças e diferenças	Dificuldade moderada na solução de problemas, semelhanças e diferenças; julgamento social geralmente mantido	Gravemente comprometido para solução de problemas, semelhanças e diferenças. Juízo social geralmente comprometido	Incapaz de resolver problemas ou de ter qualquer juízo crítico
ASSUNTOS NA COMUNIDADE	Função independente na função habitual de trabalho, compras, negócios, finanças, e grupos sociais	Leve dificuldade nestas atividades	Incapaz de funcionar independentemente nestas atividades embora ainda possa desempenhar algumas; pode parecer normal à avaliação superficial	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece suficientemente bem para ser levado a atividades fora de casa	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece muito doente para ser levado a atividades fora de casa
LAR E PASSATEMPOS	Vida em casa, passatempos, e interesses intelectuais mantidos	Vida em casa, passatempos, e interesses intelectuais levemente afetados	Comprometimento leve mas evidente em casa; abandono das tarefas mais difíceis; passatempos e interesses mais complicados são também abandonados	Só realiza as tarefas mais simples. Interesses muito limitados e pouco mantidos	Sem qualquer atividade significativa em casa
CUIDADOS PESSOAIS	Plenamente capaz	Plenamente capaz	Necessita assistência ocasional	Requer assistência no vestir e na higiene	Requer muito auxílio nos cuidados pessoais. Geralmente incontinente

LISTA DE PALAVRAS CERAD

Lista de Palavras para Fixação e Recordação					
1ª tentativa	Ordem	2ª tentativa	Ordem	3ª tentativa	Ordem
Manteiga		Praia		Cabana	
Braço		Braço		Bilhete	
Praia		Cabana		Poste	
Carta		Manteiga		Rainha	
Rainha		Poste		Motor	
Cabana		Motor		Carta	
Poste		Erva		Erva	
Bilhete		Rainha		Braço	
Erva		Bilhete		Manteiga	
Motor		Carta		Praia	
<i>Score</i>					

APLICAÇÃO:

Memória da Lista de Palavras (Atkinson e Shiffrin, 1971) – são apresentadas, uma a uma, dez palavras não relacionadas para serem lidas em voz alta pelo examinando (ou examinador, caso a leitura esteja prejudicada) a um ritmo de uma palavra a cada 2 segundos. Terminada a leitura é feita evocação, por um período máximo de 90 segundos. O procedimento é repetido, com as palavras em outra ordem, mais duas vezes. A pontuação é obtida pela soma das palavras evocadas nas três tentativas, com um escore máximo de 30 pontos.

"Eu vou lhe dizer uma lista de palavras. Quando eu terminar, quero que você repita todas aquelas que se lembrar em qualquer ordem. Por favor, preste bastante atenção e tente guardá-las, porque mais tarde eu vou lhe pedir para lembrá-las novamente."

O examinador lê a lista com a mesma entonação e com intervalo de um segundo entre cada palavra. Em seguida, diz: *"Bom, agora me diga todas as palavras que você lembra que estavam na lista."*

Repetir esse procedimento três vezes.

CORREÇÃO:

Somar o número de palavras lembradas após as três repetições.

Fixação memória verbal: **PONTO DE CORTE= 13** (sens.: 85,7%, esp.: 87,1%)

Referência: Bertolucci et al. (2001). Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. Arq Neuropsiquiatr, 59(3-A): 532-536.

(Grupo controle: idade (75,1± 6,2), escolaridade (7,9± 4,8) – score (18,00 ± 4,1) – 1,5 DP = 11,85)

FIGURAS (CÓPIA) CERAD

APLICAÇÃO:

"Nesta folha de papel está um desenho. Tente copiá-lo em algum lugar dessa folha o melhor que puder e ao mesmo tempo tente memorizá-lo, por que mais tarde pediremos para você desenhá-lo de memória"

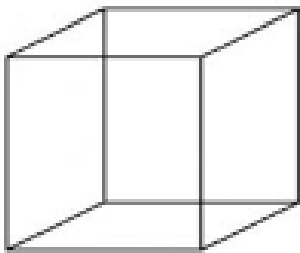
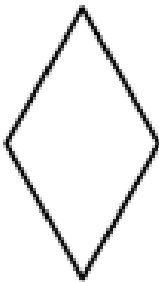
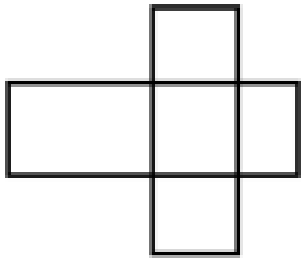
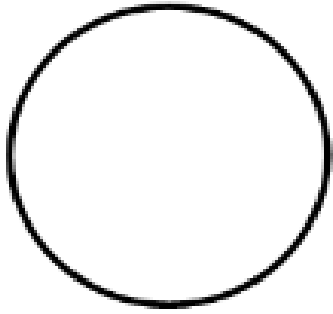
(O avaliador pode apontar para o formato, mas não para onde deve ser feita cópia).

São apresentados quatro desenhos (círculo, losango, retângulos superpostos e cubo), com um máximo de 2 minutos para a cópia de cada um. A avaliação é feita para cada desenho em separado, a soma de escores sendo no máximo 11 pontos.

Deve ser permitido ao paciente duas tentativas para cada forma. Permita uma segunda tentativa somente se o paciente pedir ou indicar um problema com seu. Se o paciente for desenhar em cima do desenho impresso, não permita, pedindo para que ele faça a cópia em uma parte vazia da folha. Quando duas tentativas forem feitas, peça ao paciente para indicar qual é a melhor.

As formas devem ser apresentadas na seguinte ordem:

- Círculo
- Dois retângulos sobrepostos
- Losango
- Cubo



ITENS	INCORRETO	CORRETO
Item 1: círculo		
a) Círculo fechado (a 3mm aproximadamente)	0	1
B) Forma circular	0	1
Item 2: losango		
a) Desenha quatro lados	0	1
b) Fecha os quatro ângulos da figura (a 3mm aproximadamente)	0	1
c) Os lados são aproximadamente do mesmo comprimento	0	1
Item 3: Retângulos		
a) As duas figuras com quatro lados cada uma	0	1
b) Sobreposição semelhante a do original	0	1
Item 4		
a) Figura em três dimensões	0	1
b) Face frontal corretamente orientada (para direita ou para esquerda)	0	1
c) Linhas internas corretamente desenhadas	0	1
d) Lados opostos paralelos (10 graus aproximadamente)	0	1

PONTO DE CORTE: 9 (sens.: 81%, esp.: 51,8%)

Referência: Bertolucci et al. (2001). Applicability of the CERAD neuropsychology to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr*, 59(3-A): 532-536.

(Grupo controle: idade (75,1± 6,2), escolaridade (7,9± 4,8) – score (9,00 ± 1,9) – 1,5 DP = 6,15)

PALAVRAS CERAD (EVOCACÃO)

Evocação de 5 minutos	
	Ordem
Manteiga	
Braço	
Praia	
Carta	
Rainha	
Cabana	
Poste	
Bilhete	
Erva	
Motor	
SCORE	

APLICACÃO:

Evocação da lista de palavras – é feita a evocação da lista de palavras apresentada previamente, com um escore máximo de 10 pontos.

Depois de 5 minutos:

“Você lembra aquela lista que eu disse para você? Diga-me quais palavras você lembra.”

CORRECÃO:

Somar o número de palavras evocadas após cinco minutos.

Evocação da memória verbal: PONTO DE CORTE 3 (sem: 74,2%, esp.: 82,4%).

Referência: Bertolucci et al. (2001). Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. Arq Neuropsiquiatr, 59(3-A): 532-536.

RECONHECIMENTO DA LISTA DE PALAVRAS

No.	Palavra	Rec	Ponto	No.	Palavra	Rec	Ponto
1	Igreja	Sim / Não		11	Rainha	Sim / Não	
2	Café	Sim / Não		12	Cabana	Sim / Não	
3	Manteiga	Sim / Não		13	Chinelo	Sim / Não	
4	Dólar	Sim / Não		14	Poste	Sim / Não	
5	Braço	Sim / Não		15	Aldeia	Sim / Não	
6	Praia	Sim / Não		16	Corda	Sim / Não	
7	Cinco	Sim / Não		17	Bilhete	Sim / Não	
8	Carta	Sim / Não		18	Tropa	Sim / Não	
9	Hotel	Sim / Não		19	Erva	Sim / Não	
10	Montanha	Sim / Não		20	Motor	Sim / Não	

APLICAÇÃO:

Reconhecimento da lista de palavras – após a evocação espontânea, as 10 palavras são apresentadas misturadas a 10 distratores. Para corrigir um efeito de respostas ao acaso, o escore é calculado pela subtração de 10 do número de respostas corretas. Como o número máximo de respostas corretas é 20, o escore máximo é 10.

“Agora eu vou dizer várias palavras. Algumas estavam naquela lista e outras não. A cada palavra que eu disser, você tem que me falar se ela estava ou não naquela lista. XXXXX estava na lista?”

CORREÇÃO:

Somar o número de palavras reconhecidas:

Reconhecimento verbal: **PONTO DE CORTE: 7** (sens: 76,2, esp: 87,1%).

MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

Orientação: Qual é o **ano** que estamos? / Qual **estação** estamos? / Em que **dia da semana** estamos? / Em que **dia do mês** estamos? / Em qual **mês** estamos? / Em qual **país** estamos? / Em qual **estado** estamos? / Em qual **cidade** estamos? / Em qual **rua ou local** estamos? / Em qual **andar ou nº** estamos?

No item local/rua, perguntar rua se avaliação for na casa do paciente, e perguntar local quando a avaliação ocorre em uma instituição.

Ano 15 – pode ser 1915, “pode me dizer o ano completo?” Tem que ser exato o ano, dia e mês. A estação quando recém mudou ou irá mudar e o paciente errou, podemos considerar certo.

Local tem que ser específico, ex: hospital – “Qual?” ex: Hospital de clínicas

Andar térreo/1º são diferentes

Perguntar o número da casa ao invés do andar se for na casa do paciente.

Registro: “Agora vou te dizer três palavras, preste bem atenção, pois tu terá de repeti-las mais tarde.”
“Pente-Rua-Azul” Diga as três palavras e então: “Agora me repita as palavras que acabei de dizer.”

Cálculo: “Agora subtraia 7 de 100” depois da resposta “menos 7” e repita “menos 7” até chegar a 65.

Caso errar passe para a alternativa: Atenção (alternativo): “Repita a sequência de números na mesma ordem que eu vou dizer: 5-8-2-6-9-4-1”.

Falar os números cuidando a entonação, fechando os lábios.

Evocação: “Quais foram as palavras que eu tinha te dito antes?”

Linguagem:

- Mostrar a caneta e perguntar: “Qual é o nome disto?”.
- Mostrar o relógio e perguntar: “Qual é o nome disto?”. É importante que a caneta e o relógio não sejam os mesmos que estão usando.
- “Agora repita: Nem aqui, nem ali, nem lá.”
- “Agora faça o que eu vou lhe pedir: pegue este papel com a mão direita, dobre no meio e coloque no chão.” Essa instrução não pode ser repetida.
- “Faça o que está escrito neste papel” (mostrar o papel com a frase escrita).

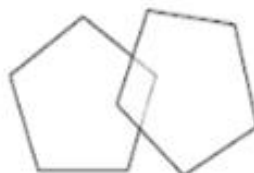
Caso a pessoa não entenda “faz de conta que estou pedindo para você fazer isto”.

- “Escreva uma frase nesse papel”

Caso a pessoa pergunte: “qualquer frase, que tenha um sentido completo”

- “Agora copie essa figura, neste papel”.
- “Não precisa ficar perfeito.”

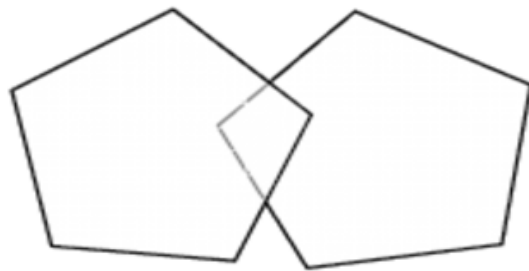
ORIENTAÇÃO		
* Qual é o (ano) (estação) (dia/semana) (dia/mês) e (mês).	<input type="text"/>	<input type="text" value="5"/>
* Onde estamos (país) (estado) (cidade) (rua ou local ^a) (andar).	<input type="text"/>	<input type="text" value="5"/>
REGISTRO		
* Dizer três palavras: PENTE RUA AZUL . Pedir para prestar atenção pois terá que repetir mais tarde. Pergunte pelas três palavras após tê-las nomeado. Repetir até que evoque corretamente e anotar número de vezes: ____	<input type="text"/>	<input type="text" value="3"/>
ATENÇÃO E CÁLCULO		
* Subtrair: 100-7 (5 tentativas: 93 – 86 – 79 – 72 – 65) Alternativo ¹ : série de 7 dígitos (5 8 2 6 9 4 1)	<input type="text"/>	<input type="text" value="5"/>
EVOCAÇÃO		
* Perguntar pelas 3 palavras anteriores (pente-rua-azul)	<input type="text"/>	<input type="text" value="3"/>
LINGUAGEM		
* Identificar lápis e relógio de pulso	<input type="text"/>	<input type="text" value="2"/>
* Repetir: "Nem aqui, nem ali, nem lá".	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Seguir o comando de três estágios: "Pegue o papel com a mão direita, dobre ao meio e ponha no chão".	<input type="text"/>	<input type="text" value="3"/>
* Ler 'em voz baixa' e executar: FECHE OS OLHOS	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Escrever uma frase (um pensamento, idéia completa)	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Copiar o desenho:	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
TOTAL:	<input type="text"/>	<input type="text"/>



^a **Rua** é usado para visitas domiciliares.
Local para consultas no Hospital ou outra instituição!

¹ **Alternativo** é usado quando o entrevistado erra **JÁ** na primeira tentativa, **OU** acerta na primeira e erra na segunda. **SEMPRE** que o alternativo for utilizado, o escore do item será aquele obtido com ele. **Não importa se a pessoa refere ou não saber fazer cálculos** – de qualquer forma se inicia o teste pedindo que faça a subtração inicial. A ordem de evocação tem que ser exatamente a da apresentação!

FECHE OS OLHOS



Copie o desenho acima:

|

VARIÁVEIS LABORATORIAIS

EXAME	RESULTADO
Glicemia de jejum (mg/dL)	
Insulina de jejum (unidades/mL)	
HbA1c (%)	

○