

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Mônica Maria Teixeira

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES DE ADIPOSIDADE, RESISTÊNCIA À
INSULINA, INTOLERÂNCIA À GLICOSE, DIABETES E FUNÇÃO COGNITIVA.
ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO -ELSA- BRASIL**

Belo Horizonte
2018

Mônica Maria Teixeira

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES DE ADIPOSIDADE, RESISTÊNCIA À
INSULINA, INTOLERÂNCIA À GLICOSE, DIABETES E FUNÇÃO COGNITIVA.
ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO-ELSA-BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Área de Concentração: Ciências Clínicas

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Fátima Haueisen Sander
Diniz

Coorientadora: Profa. Dra. Valéria Maria de Azeredo Passos

Belo Horizonte
2018

Teixeira, Monica Maria.

T266a Associação entre marcadores de adiposidade, resistência à insulina, intolerância à glicose, diabetes e função cognitiva [recurso eletrônico]: Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto -ELSA- Brasil. / Monica Maria Teixeira. - - Belo Horizonte: 2018. 112f.: il.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz.

Coorientador (a): Valéria Maria de Azeredo Passos.

Área de concentração: Ciências Clínicas.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Cognição. 2. Diabetes Mellitus. 3. Intolerância à Glucose. 4. Resistência à Insulina. 5. Adiposidade. 6. Dissertação Acadêmica. I. Diniz, Maria de Fátima Haueisen Sander. II. Passos, Valéria Maria de Azeredo. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WK 810



FOLHA DE APROVAÇÃO

ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES DE ADIPOSIDADE, RESISTÊNCIA À
INSULINA, INTOLERÂNCIA À GLICOSE, DIABETES E FUNÇÃO COGNITIVA.
ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO-ELSA-BRASIL

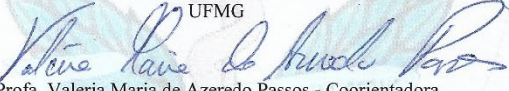
MÔNICA MARIA TEIXEIRA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO.

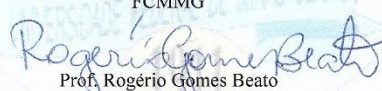
Aprovada em 22 de junho de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof.ª Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz - Orientadora

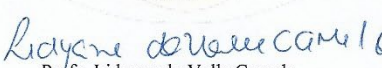
UFMG


Prof.ª Valeria Maria de Azeredo Passos - Coorientadora

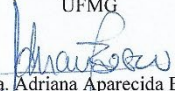
FCMMG


Prof. Rogério Gomes Beato

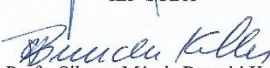
UFMG


Prof.ª Lidyane do Valle Camelo

UFMG


Prof.ª Adriana Aparecida Bosco

IEP-SCBH


Prof.ª Silvana Márcia Bruschi Kelles

PUC Minas

Belo Horizonte, 22 de junho de 2018.

Ao meu marido Sérgio, pelo amor, carinho, paciência e apoio incondicional à realização do meu mestrado e doutorado.
Aos meus filhos , Júlia, Larissa e Matheus, os maiores prêmios da minha vida, a inspiração quando me faltam forças para continuar.
À minha mãe, Maria José, por me ensinar a importância do conhecimento e por sempre incentivar meus sonhos.
Ao meu pai, Carlos (in memoriam), por ter me dado a vida.

AGRADECIMENTO

A DEUS, por me acompanhar sempre, pelas oportunidades dadas na minha vida, por me guiar em minhas escolhas e por colocar no meu caminho pessoas que me ajudam, me ensinam e me confortam quando eu mais preciso.

À Professora Dra. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz, minha orientadora, pelo acolhimento no início (Mestrado) e na caminhada (Doutorado) da Pós-Graduação. Pelas muitas oportunidades, pelos apontamentos assertivos, sobretudo pela segurança capaz de atenuar minhas ansiedades. Pelo privilégio de compartilhar momentos de valiosos ensinamentos, tanto acadêmicos quanto os essenciais à vida. O tempo passará, meu reconhecimento será eterno.

À Professora Dra. Valéria Maria de Azeredo Passos, pela orientação, críticas e apoio desde a elaboração do projeto de pesquisa e pelos ensinamentos valiosos de metodologia científica.

À Professora Dra. Lidyane do Valle Camelo, ao Professor Dr. Leonardo Cruz de Souza e ao Professor Dr. Márcio Weissheimer Lauria, pelas preciosas sugestões e comentários na qualificação da tese.

À Mestra neurologista, Karoline Carvalho Carmona, da equipe de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do HC-UFG, pela ajuda, pela gentileza de poder acompanhá-la no ambulatório da neurologia e pela sincera amizade.

Ao Professor Dr. Paulo Caramelli e a toda a equipe de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do HC-UFG, por terem me dado a oportunidade de participar do ambulatório da cognição, onde pude aprimorar enormemente meus conhecimentos.

Ao Mestre Fernando Henrique Pereira, pela assistência na análise estatística e ajuda paciente neste árduo processo.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, que participaram da minha formação, por todos os ensinamentos que contribuíram para o meu crescimento.

À Professora Sandhi Maria Barreto e os membros do ELSA-MG da Universidade Federal de Minas Gerais, pelo árduo trabalho conjunto, buscando sempre o bem-estar de todos.

Aos demais pesquisadores do ELSA-Brasil, por contribuírem para o meu trabalho como pesquisadora.

Aos participantes do ELSA-Brasil, por serem fundamentais para este estudo.

Aos pacientes do Ambulatório da equipe de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do HC-UFG, pela confiança e disponibilidade.

A todos os familiares e amigos queridos, que foram determinantes para o sucesso deste trabalho, o meu mais sincero e terno agradecimento.

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.”

Leonardo da Vinci

RESUMO

Os fenômenos de transição demográfica, nutricional e tecnológica, que ocorreram de forma acentuada nos últimos 30 anos, levaram a aumento importante do número de indivíduos com diabetes *mellitus* (diabetes), sobrepeso e obesidade na maioria dos países. Ao mesmo tempo, o envelhecimento dos indivíduos com diabetes, em todo o mundo, levanta a preocupação sobre a prevalência da disfunção cognitiva entre eles. Pouco se tem estudado sobre marcadores precoces de alteração do desempenho cognitivo em populações adultas, não idosas. Vários fatores de risco são modificáveis e podem oferecer uma oportunidade importante para abordagens preventivas. Alguns autores sugerem que as intervenções seriam mais eficientes se pudessem ser aplicadas no início do declínio cognitivo. Retardar o aparecimento da disfunção cognitiva por apenas alguns anos poderia ter grande impacto sobre a prevalência do problema nas populações futuras.

Esta tese será apresentada no formato de dois artigos. Dessa forma, os objetivos são:

- i) investigar se o diabetes está associado a alterações precoces do desempenho cognitivo;
- ii) investigar se a adiposidade, marcadores de resistência insulínica e pré-diabetes estão associados ao desempenho cognitivo em homens e mulheres não diabéticos de meia idade.

Nós hipotetizamos que valores aumentados de adiposidade, resistência à insulina, pré-diabetes e diabetes estão associados ao pior desempenho cognitivo.

Primeiro artigo: Trata-se de estudo transversal com participantes com idade entre 35 e 74 anos, da linha de base de coorte em um país em desenvolvimento, Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), no período de 2008 a 2010. Para avaliação dos domínios cognitivos usamos memória imediata, memória tardia, memória de reconhecimento, testes de fluência verbal semântica e fonêmica e teste de trilhas. A variável de exposição de interesse foi definida como diabetes.

Segundo artigo: Estudo transversal com 11.115 adultos sem diabetes (34-64 anos) recrutados entre 2008 e 2010, no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). O desempenho cognitivo foi testado memória imediata, memória tardia, memória de reconhecimento, testes de fluência verbal semântica e fonêmica e teste de trilhas. Os indicadores antropométricos (índice de massa corporal-IMC e circunferência da cintura), resistência à insulina (Avaliação do Modelo de Homeostase para Resistência à Insulina-HOMA-IR) e pré-diabetes (tolerância à glicose diminuída) foram estratificados por sexo. Ajustamos a análise por idade, escolaridade, comorbidades, comportamentos ligados à saúde e lipídios. Permaneceram no modelo final apenas as variáveis com um $p < 0,05$ nos dois artigos.

Nas conclusões finais dos dois artigos publicados, encontramos uma associação significativa entre diabetes e diminuição da memória, linguagem e desempenho das funções executivas (atenção, concentração e velocidade psicomotora) nessa população de um país com perfil epidemiológico distinto, mesmo após o ajuste para as principais variáveis intervenientes. Houve também uma associação significativa entre IMC e HOMA-IR com o desempenho cognitivo em mulheres adultas jovens e de meia-idade sem diabetes. Nos homens, encontramos uma associação entre HOMA-IR e pré-diabetes e pior desempenho em testes de memória. Portanto, reconhecer alterações precoces nos testes da cognição em associação aos distúrbios metabólicos pode ser importante para potenciais intervenções futuras que contribuam para atenuar as consequências desfavoráveis, melhorando, dessa forma, o manejo desses problemas.

Palavras-chaves: função cognitiva; resistência insulínica; marcadores de adiposidade; pré-diabetes; diabetes.

ABSTRACT

The demographic, nutritional and technological transition phenomena that have been taking place in the last 30 years led to a dramatic increase in the number of individuals with diabetes *mellitus* (diabetes), overweight and obesity, in the most of countries. At the same time, the aging of the diabetic population around the world raises concerns about the prevalence of cognitive dysfunction in these individuals. There are not many researches about early markers for alterations in cognitive performance in adult populations. Several risk factors are modifiable and can offer a valuable opportunity to preventive approaches. Some authors suggest that the interventions could be more effective if they were implemented at the outset of cognitive decline. Delaying the decline of cognitive function in a few years could have a great impact on the prevalence of the problem in the future generations. This thesis will be presented as two manuscripts, and their aims were:

- i) to investigate whether diabetes mellitus is associated to early alterations in cognitive function;
- ii) to investigate whether adiposity, insulin resistance markers and pre-diabetes are associated to cognitive performance in middle aged non-diabetic men and women. Our hypothesis is that the increased adiposity, insulin resistance, and prediabetes and diabetes are associated to worse cognitive performance.

First article: It is a cross-sectional study with participants aged between 35 and 74 years old, from Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA- Brasil), a baseline of a large cohort in a developing country, from the years 2008 to 2010. In order to assess the cognitive domains, we used word-list learning, word-list delayed recall, word recognition tests, verbal fluency (semantic and phonemic) tests and trail making test B. The exposition interest variable was diabetes.

Second article: Cross-sectional study with 11,115 adults (34-64 years old at the baseline), recruited between 2008 and 2010 in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Cognitive performance was tested by word-list learning, word-list delayed recall, word recognition tests, verbal fluency (semantic and phonemic) tests and trail making test B. The indicators (Body Mass Index- BMI and waist), insulin resistance (*Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR) and prediabetes (reduced glucose tolerance) were stratified by sex.. The models were adjusted for age, schooling, comorbidities, health behaviours and lipids. In the final model, were only included variables $p < 0,05$, in both articles.

In the final conclusions of the two published articles, we found a significant association between diabetes and decreased memory, language and executive function (attention, concentration and psychomotor speed) performance in this population from a country with a distinct epidemiological profile, even after adjusting for the main intervening variables. There were also an association of BMI and HOMA-IR with cognitive performance in young and middle-aged adult women without diabetes. In men, we found an association between HOMA-IR and prediabetes and poorer performance on memory tests. Recognizing early changes in the tests of the cognition in association with metabolic disorders may be important for potential future interventions that help mitigate the unfavorable consequences, thereby improving the management of these problems.

Keywords: cognitive function; insulin resistance; adiposity markers; prediabetes; diabetes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.....	19
Figura 2.....	20
Figura 3.....	22
Figura 4.....	33
Figura 5.....	36
Figura 6.....	52

LISTA DE TABELAS

Artigo I

Figura 1.....	78
Tabela 1.....	79
Tabela 2.....	80
Tabela 3.....	81

Artigo II

Figura 1.....	93
Tabela 1.....	94
Tabela 2.....	96
Tabela 3.....	98
Tabela 4.....	99
Tabela 1 Suplementar.....	95
Tabela 2 Suplementar.....	97

LISTA DE ABREVIATURAS

ACCORD-MIND	<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes–Memory in Diabetes</i>
ACTIVE	<i>Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly</i>
AGE	<i>Advanced Glycation End-products</i>
AKT	Ativadoras da Tirocino Quinase
AMPc	<i>3'5'-adenosina-monofosfato-cíclico</i>
ApoE	Apolipoproteína E
ATP-ase	Adenosina Trifosfato Enzima
ARIC	<i>Atherosclerosis Risk in Communities</i>
BHE	Barreira Hematoencefálica
CCL	Comprometimento Cognitive Leve
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
CREB	<i>cAMP Response Element Binding Protein</i>
CSF	Cerebrospinal Fluid
DA	Doença de Alzheimer
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DEXA	Densitometria com emissão de raios X de dupla energia
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DM2	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2
DM1	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 1
DSST	<i>Digit Symbol Substitution Test</i>
EDI	Enzima de Degradação de Insulina
EDIC	<i>Epidemiology of Diabetes Interventions Complications</i>
FOX	<i>Forkhead box protein</i>

GABA	Ácido gama-aminobutírico
GLP1	<i>Glucagon-like Peptídeo 1</i>
GLUT	<i>Glucose transporter type</i>
GSK 3 β	<i>Glicogênio quinase sintase-3 β</i>
HOMA IR	<i>Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance</i>
IC95%	Intervalo de confiança
IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
IR	Insulin Receptor
IRSs	<i>Insulin Receptor Substrate</i>
IL-6	<i>Interleucina 6</i>
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LTD	<i>Long term Depression</i>
LTP	<i>Long term Potentiation</i>
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
MAPK	<i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MYC	Myc proto-oncogene
NMDA	<i>N-metil-d-aspartato</i>
ON	Oxido Nítrico
PDK1	<i>3phosphoinositidedependent protein kinase1</i>
PI3K	<i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase</i>
PIP ₃	<i>Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate</i>
PKA	<i>Protein Kinases A</i>
PKC ζ	<i>Protein Kinases C Dzeta</i>
PKC λ	<i>Protein Kinases A C Lambda</i>
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
WAIS-R III	Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS: REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.1 Funções cognitivas.....	18
2.1.1 Conceito.....	18
2.1.2 Bases anatomofuncionais	18
2.1.3 Descrição dos domínios cognitivos.....	20
2.1.3.1 Testes.....	24
2.2 Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e disfunção metabólica.....	25
2.2.1 Conceito.....	25
2.2.2 Critérios para diagnostico.....	26
2.2.3 Epidemiologia e fatores modificáveis.....	27
2.2.4 Associação entre CCL e disfunção metabólica.....	30
2.3 Resistência à insulina e cognição.....	32
2.3.1 Conceito.....	32
2.3.2 Como avaliar a resistência à insulina.....	32
2.3.3 Mecanismos.....	33
2.3.4 Estudos sobre RI e cognição.....	38
2.4 Adiposidade e cognição.....	40
2.4.1 Definições e prevalência da obesidade e sobrepeso.....	40
2.4.2 Obesidade e comprometimento cognitivo.....	41
2.5 Diabetes e cognição.....	45
2.5.1 Comprometimento cognitivo e diabetes.....	45
2.5.2 Estudos entre diabetes tipo 1 e cognição.....	46
2.5.3 Estudos em diabetes tipo 2.....	48
3. JUSTIFICATIVA.....	53
4. OBJETIVOS.....	54
REFERÊNCIAS.....	55
ARTIGO I.....	67
ARTIGO II.....	82
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	100

APÊNDICE:

Artigo I versão português.....	101
Figura 1.....	113
Tabela 1.....	114
Tabela 2.....	115
Tabela 3.....	116

ANEXOS:

Anexo I - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.....	117
Anexo II - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido- ELSA-Brasil.....	119
Anexo III-1 - Comprovante da submissão do artigo.....	123
Anexo III-2 - Comprovante da submissão do resumo.....	124
Anexo IV - Artigo publicado 1 (www.nature.com/scientificreports).....	125
Anexo V - Artigo publicado 2 (www.diabetesresearchclinicalpractice.com).....	137

1- INTRODUÇÃO

Este trabalho se refere à tese de doutorado, apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), e representa requisito parcial para a obtenção do título de doutora. Está inserido na linha de pesquisa do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA - Brasil), constituindo-se num estudo prospectivo, multicêntrico, composto por 15.105 participantes, servidores públicos em universidades federais e centros de pesquisa, localizados em seis estados brasileiros: Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia e Rio Grande do Sul. Os principais objetivos do ELSA – Brasil são investigar a incidência e a progressão do diabetes e das doenças cardiovasculares e avaliar os fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e suas complicações, buscando compor um modelo causal que contemple suas interrelações.

De acordo com as opções de formato, optamos pela maneira tradicional adotada pelo regulamento do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, e essa tese se baseia em dois artigos produzidos durante o doutorado e assim intitulados provisoriamente:

- 1- Associação entre diabetes *mellitus* e função cognitiva na linha de base de estudo multicêntrico brasileiro - ELSA - Brasil.
- 2- Associação entre marcadores de adiposidade, resistência à insulina, intolerância à glicose e função cognitiva em pacientes de meia idade na linha de base do estudo multicêntrico brasileiro - ELSA - Brasil.

A realização deste trabalho justifica-se devido aos sérios problemas para o bem-estar social e econômico da sociedade atual devido aos transtornos cognitivos patológicos do envelhecimento do sistema nervoso central. Acumulam-se crescentes evidências de maior risco de déficit cognitivo em pacientes com excesso de peso ou que apresentem resistência à insulina ou em portadores de diabetes, apesar dessas relações serem pouco elucidadas (Stoeckel, 2016). A resistência à insulina (RI) é uma característica compartilhada pela obesidade, diabetes *mellitus* (DM) e processos neuropatológicos subjacentes ao declínio cognitivo. À medida que a população envelhece, as doenças crônicas relacionadas à idade tornam-se mais prevalentes e são uma crescente preocupação.

O número de indivíduos diagnosticados no mundo com obesidade, diabetes e demência, respectivamente, aproximadamente 603,7 milhões, 422 milhões e 47,5 milhões (WHO, 2016).

A insulina é um hormônio com potentes efeitos cerebrais e, recentemente, uma grande atenção tem sido dada ao seu potencial papel benéfico e protetor sobre a cognição. Alguns autores propõem que a diminuição da sensibilidade à insulina no sistema nervoso central, ou seja, a resistência à insulina cerebral, constitui uma potencial ligação entre disfunções metabólicas e cognitivas (Cholerton, 2013; Sanz, 2013; Verdile, 2015; Kullmann, 2016; Heni, 2017; Wijesekara 2017; Arnold, 2018).

Há escassez de dados no Brasil sobre os fatores de risco modificáveis para o declínio da função cognitiva. Numa população com prevalência significativa de obesidade e sobrepeso e que vem envelhecendo, há relevância em conhecer as relações entre disfunções metabólicas e cognitivas. Uma vez estabelecidas as associações, esse conhecimento pode contribuir para melhor definição das estratégias de abordagem dos fatores modificáveis que possam, de algum modo, auxiliar na prevenção do declínio cognitivo.

2- ANTECEDENTES CIENTÍFICOS: REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Funções cognitivas

2.1.1 Conceito

As funções cognitivas retratam as formas múltiplas da atividade mental humana. Primeiramente as informações do mundo externo são recebidas, analisadas e armazenadas através das funções instrumentais: memória, funções executivas, linguagem, atenção e identificação de faces e objetos. Essas capacidades básicas serão então assimiladas e usadas na realização de metas e no cumprimento de planos, constituindo, dessa forma, uma habilidade humana fundamental (Luria, 1984).

2.1.2 Bases anatomofuncionais

De forma didática, as funções mentais, de maneira geral, são reguladas pela associação de diferentes grupos neuronais de estruturas corticais, subcorticais e cerebelo (Cassani, 2016). O córtex cerebral pode ser subdividido em grupos funcionais (Figura 1).

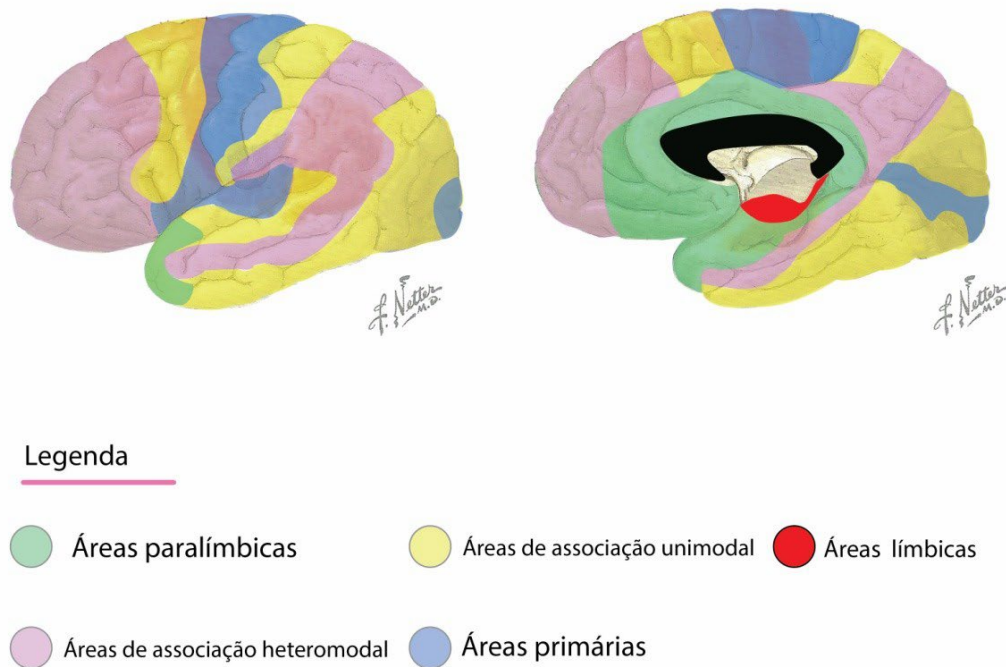


Figura 1 - Distribuição dos subtipos de áreas corticais em relação ao mapa cortical de Brodmann (modificada a partir de Mesulam, 2000 e de Duvernoy, 1991)

As áreas de associação primárias (sensoriais e motoras) são o córtex motor primário (giro pré-central); córtex somatossentivo primário (giro pós-central); auditivo (giro de Heschl no giro temporal superior) e visual (polo occipital e fissura calcarina). As áreas de associação secundárias ou unimodais que estão relacionadas indiretamente com áreas sensitivas ou motoras primárias (projeção) são o córtex pré-motor, no lobo frontal, adjacente ao córtex motor primário; córtex de associação auditiva no giro temporal superior (inclui parte da área de Wernicke); córtex de associação visual, nos lobos occipitais e giros temporais médio e inferior; córtex de associação somatossentivo, no lóbulo parietal superior. As áreas de associação terciárias ou heteromodal são representadas pelo córtex pré-frontal; região parietal medial; lóbulo parietal inferior (giros angular e supramarginal); sulco temporal superior. As áreas paralímbicas são o córtex orbitofrontal, ínsula, polo temporal, giro para-hipocampal e o complexo do cíngulo. As áreas límbicas são o hipocampo, córtex olfatório primário, área septal, substância inominada e a amígdala (Mesulam, 2000). Nessa classificação, as áreas primárias de todas as modalidades sensoriais e a área motora primária estão em íntima relação com o meio externo, enquanto as áreas límbicas estão em íntima ligação com o hipotálamo e o meio interno. À medida que o processamento das informações interna e externa se aprofunda nas áreas paralímbicas e terciárias, ocorre uma integração refinada entre sensação, percepção, motivação,

planejamento e ação. O processamento dessas informações é decorrente de complexas redes neurofuncionais (Northoff, 2006). Para uma adequada percepção anatômico-funcional, podemos descrevê-las em cinco redes (Figura 2):

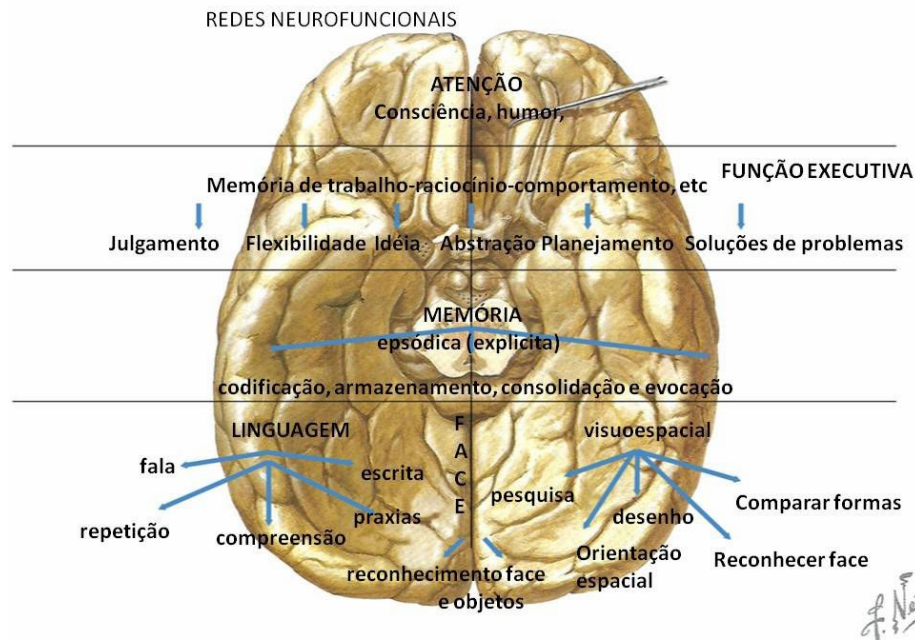


Figura 2 - Distribuição das redes neurofuncionais (modificada a partir de Mesulam, 2000)

1) Rede de memória/emoção com epicentros nas regiões hipocampais /entorrinais e amígdala; 2) Rede de funções executivas e de comportamento com epicentros em córtex pré-frontal dorsolateral, córtex orbitofrontal e córtex parietal posterior; 3) Rede de linguagem do hemisfério dominante com epicentros nas áreas de Broca e Wernicke; 4) Rede de atenção espacial do hemisfério direito com epicentros no córtex parietal dorsal posterior, no campo ocular frontal e no giro do cíngulo; 5) Rede de identificação de faces e objetos, com epicentro nos córtex temporais laterais e polo temporal (Mesulam, 2000).

2.1.3 Descrição dos domínios cognitivos

A memória é geralmente entendida como o processo de registro e evocação das informações. Ela representa a capacidade cognitiva de aprender e consolidar novas informações, para potencial uso depois de um intervalo de tempo que pode variar, de minutos a anos (Neto, 2016). As primeiras informações sobre os princípios do armazenamento da memória foram elaboradas

por volta de 1885. Hermann Ebbinghaus demonstrou que as memórias tinham diferentes tempos de duração e introduziu, pela primeira vez, novas técnicas de investigação de abordagem experimental das memórias, além das contribuições metodológicas e teóricas (Ebbinghaus, 1985).

Evidências atuais consideram que há diferentes formas de memórias e que cada tipo, especificamente, envolve variadas regiões ou combinações de regiões no encéfalo (Wagner, 2013). A memória pode ser subdividida em subtipos. O primeiro subtipo, de acordo com sua curta duração, é a memória operacional ou memória de trabalho. Trata-se da habilidade de receber as informações já codificadas pelos mecanismos de reconhecimento de padrões da memória sensorial-motora e a capacidade de reter essas informações por alguns segundos, talvez minutos, para que elas sejam utilizadas, descartadas ou mesmo organizadas para serem armazenadas. A memória de curto prazo mantém representações atuais, embora transitórias, de conhecimentos relevantes para certos objetos, e pode ser convertida seletivamente em memória de longo prazo. No ser humano, a memória de curto prazo consiste em, pelo menos, dois subsistemas: um para informação verbal e outro para informação visuoespacial.

O funcionamento desses dois subsistemas é coordenado por um terceiro sistema, denominado processo de controle executivo. Ele é representado pelo córtex pré-frontal ventrolateral e dorsolateral (Schacter, 2013). O segundo grande subtipo de memória é o de longa duração, que se classifica como memória explícita (declarativa ou consciente) e implícita (não declarativa ou inconsciente) (Figura 3).

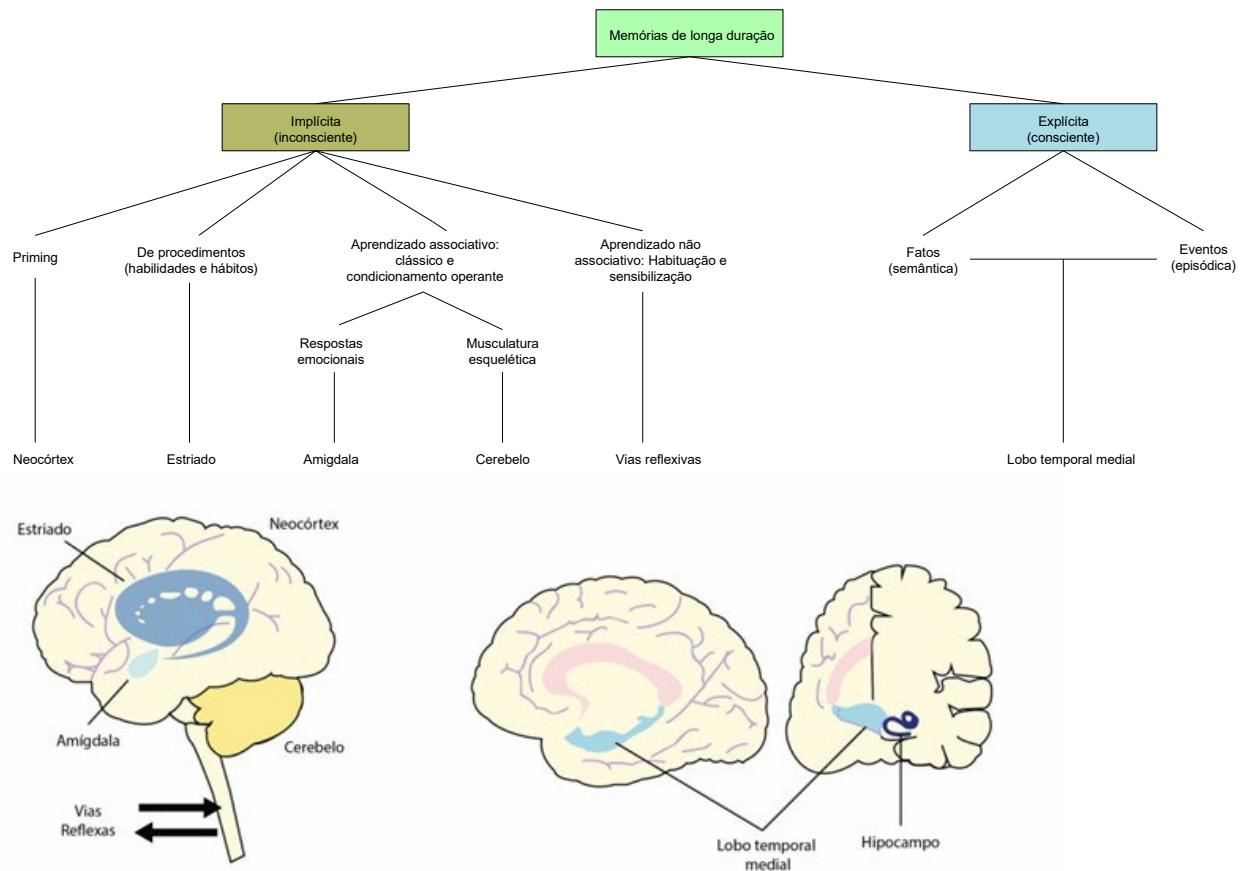


Figura 3 - Diferentes sistemas encefálicos representam as duas formas de memória de longa duração: a implícita e a explícita (modificado de Eric R Kandel, 2014)

A memória implícita envolve o neocórtex, o estriado, a amígdala, o cerebelo e as vias reflexas. Trata-se de uma forma inconsciente de memória, observada durante o desempenho de uma tarefa. Manifesta-se geralmente de maneira automática, com pouco processamento consciente por parte do indivíduo. Ela armazena formas de conhecimento que normalmente são adquiridas sem esforço consciente e automático. Pode ser classificada em quatro subtipos distintos, com suas respectivas áreas: 1) *priming* - área do neocórtex; 2) hábitos e habilidades - área do estriado; 3) respostas emocionais - região da amígdala; 4) habilidades motoras - região do cerebelo e o aprendizado não associativo às vias reflexas (Kandel, 2013). A memória explícita apresenta-se na forma episódica e semântica, sendo utilizada para recordar o que se viu ontem, como a bela floração de um ipê amarelo, ou o que se ouviu, como “Bachianas Brasileiras Nº5” de Villa Lobos, meses atrás. O conhecimento semântico é o conhecimento geral acerca do mundo, englobando conceitos, fatos e informações acerca de objetos, assim como palavras e seus significados. Não há um sítio de armazenamento único para todo o conhecimento semântico adquirido ao longo da vida (Siegelbaum, 2013). O processamento da

memória explícita envolve quatro operações distintas: codificação, armazenamento, consolidação e evocação (Kandel, 2013).

As funções executivas são um conjunto de processos cognitivos que possibilitam ao homem planejar, formular estratégias para alcançar o objetivo, iniciar uma atividade, executar e monitorar um comportamento dirigido a uma finalidade (Rabinovici, 2015). Essas funções abrangem também a memória operacional, a inibição de respostas inapropriadas, a fluência verbal, a flexibilidade mental, o sequenciamento da ação, a abstração, a tomada de decisão, a capacidade de criar estratégias, a organização do pensamento, a personalidade, a motivação e o afeto (Caramelli, 2012). O circuito pré-frontal é a região do cérebro responsável pelas funções executivas e pode ser dividido em três principais circuitos envolvidos: o dorsolateral, o ventromedial e o orbitofrontal. O córtex frontal dorsolateral origina-se nas áreas de Broadmann 9 e 10 do córtex cerebral e projeta-se para a cabeça do núcleo caudado que, por sua vez, projeta-se direta e indiretamente à porção dorsomedial do pálido interno e à parte rostral da parte reticular da substância negra, que terminam, então, nos núcleos ventral anterior e medial dorsal do tálamo e na área dorsolateral do córtex pré-frontal. Esse circuito está associado a funções executivas, como a organização das respostas comportamentais a problemas complexos e o uso de habilidades verbais para a solução de problemas (Wischmann, 2014). O circuito ventromedial está envolvido com a motivação. Começa no cíngulo anterior e se projeta para o núcleo *accumbens*. As lesões nessa região muitas vezes produzem apatia, diminuição da interação social e retardo psicomotor (Sbordone, 2000). O córtex orbitofrontal origina-se no córtex pré-frontal lateral, projeta-se para o núcleo caudado ventromedial e está ligado ao comportamento social. As lesões nessa área causam desinibição, impulsividade e comportamento antissocial (Cummings, 1995).

A linguagem baseia-se na capacidade do indivíduo conceber e comunicar experiências e pensamentos por meio de símbolos conhecidos como palavras, através da fala, da escrita ou de gestos motores (Nitrini, 2016). Ela fornece mediação figurada à ação, à emoção e ao pensamento. Do ponto de vista neuroanatômico, a linguagem está associada à região em torno da fissura de Sylvian, à área de Broca e à área de Wernick, ambas unidas por um feixe de fibras nervosas de ligação. O estudo da linguagem deve ser estruturado, portanto, para se avaliar sua integridade, sendo que os itens a serem analisados são: fala espontânea, nomeação, compreensão, repetição, escrita e leitura (Neto, 2016).

A atenção é uma função executiva que consiste na capacidade de se concentrar em um determinado estímulo, sem distrair-se com outros estímulos internos ou ambientais. É o que nos permite manter o campo de consciência e isso depende do estado de alerta e do estado motivacional da pessoa (Teixeira, 2012). Trata-se de uma função básica, que pode alterar o desempenho de todos os domínios cognitivos (Strub, 1993). Manter a atenção é uma função que depende da atividade integrada do neocórtex, especialmente nas áreas pré-frontais, tálamo e tronco cerebral. Essas estruturas estão praticamente interligadas ao sistema reticular (Hodges, 2007).

2.1.3.1-Testes para avaliar as funções cognitivas

Existe a necessidade de procedimentos de triagem cognitiva curtos com alta sensibilidade e especificidade (Brookes, 2012). A forma mais comum de avaliar a memória episódica é aplicando a lista de palavras e, em geral, envolvendo três fases: uma de aprendizagem, outra de evocação ou recordação tardia e, por fim, uma de reconhecimento. A lista de palavras mais usada é a do *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD), adaptada para o Brasil (Bertolucci, 2001). Durante o aprendizado, são apresentadas dez palavras para serem lidas pela pessoa avaliada e imediatamente depois da leitura de todas as palavras, solicitamos à pessoa que as memorize. O procedimento é repetido, com as palavras em outra ordem, mais duas vezes. O resultado é obtido pela soma das palavras evocadas nas três tentativas, com um escore máximo de 30 pontos. Em seguida, após uma atividade de distração com pelo menos cinco minutos de duração, pergunta-se à pessoa de quais palavras da lista apresentada antecipadamente ela se recorda (fase de evocação tardia espontânea). O escore máximo é de dez pontos. Por fim, na fase de reconhecimento, as dez palavras são apresentadas misturadas a outras dez. A fase de reconhecimento representa, portanto, uma recordação com pista. Inicialmente, observa-se se a pessoa é capaz de fazer uma curva de aprendizagem. O escore de recordação tardia espontânea (*delayed recall*) é o identificador mais sensível de transtornos de memória episódica (Beck, 2012)

O teste de trilhas consiste de duas etapas. Na primeira etapa (*trail making A*), a pessoa deve desenhar uma linha conectando uma série de números, dispostos em círculos ao acaso, em sequência numérica, por meio da verificação visual simples. Na segunda etapa (*trail making*

B), a pessoa deve ligar números e letras, dispostos dentro de círculos em sequências alternadas, em ordem crescente (Loring, 1999). O critério de correção do teste de trilhas é o tempo (em segundos), utilizado para concluir corretamente cada parte do teste, e o número de erros cometidos. Esse teste, além da atenção seletiva, também avalia a velocidade de processamento perceptual e flexibilidade mental (Lezak, 1995). O teste de trilhas B é um dos melhores para avaliar as funções executivas ligadas à atenção, concentração, flexibilidade, capacidade de corrigir os erros, velocidade psicomotora e controle inibitório. Para a ênfase em testar a memória operacional, por exemplo, um dos testes mais usados é o da extensão de dígitos (*digit span*) na ordem inversa ou o de solicitar ao indivíduo para repetir os meses do ano na ordem inversa (Daffner, 2015; Hodges, 2007). Já o controle inibitório pode ser avaliado pelo teste de trilhas B, pelo teste de *Stroop*, no qual o indivíduo diz a cor com que foram escritos os nomes das cores e pelo teste vai não vai (*go–no go*). Eles avaliam a atenção dividida e a flexibilidade mental (Chaves, 2011).

Já a fluência verbal é avaliada solicitando ao indivíduo que fale o maior número de palavras num período de tempo. Denomina-se fluência verbal fonêmica quando se solicita ao indivíduo palavras iniciadas por determinada letra (como a “F”). Já na fluência verbal semântica, solicita-se ao indivíduo que enuncie palavras em uma certa categoria como, por exemplo, animais, em um minuto. Além de testar a memória tardia episódica, essas provas também são apropriadas para avaliações executivas que evidenciam habilidade, sistematização, linguagem, monitoramento e agilidade (Rabinovici, 2015; Daffner, 2015).

2.2 Comprometimento Cognitivo Leve e disfunção metabólica

2.2.1 Conceito

O significado de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) tem evoluído ao longo das últimas duas décadas para representar o estado de declínio da cognição observado entre o envelhecimento normal até o estágio de demência. O CCL não é um diagnóstico estabelecido,

mas uma síndrome para o qual diferentes critérios foram propostos e modificados ao longo do tempo. Como tal, é importante estar ciente dessa condição e colocá-lo no contexto clínico apropriado (Petersen, 2016). A definição atual do CCL refere-se à dificuldade cognitiva que não cumpre os critérios para a demência. Do ponto de vista da pesquisa clínica, o estudo do CCL tem sido amplamente citado e se torna muito evidente a partir do aumento exponencial do número de publicações de vários estudos observacionais e de intervenção. O estágio de CCL pode ser uma das fases ótimas para intervir com as medidas preventivas (Stokin, 2015). Dada a heterogeneidade do diagnóstico clínico, instrumentos incluindo biomarcadores, neuroimagens e testes neuropsicológicos auxiliam no esclarecimento do curso clínico da doença. Tenta-se determinar o grau de comprometimento cognitivo que não é normal para a faixa etária, afastando-se, portanto, os conceitos de comprometimento cognitivo associado à idade e de perda de memória benigna da senilidade (Okamoto, 2016).

2.2.2 Critérios para o diagnóstico

Vários critérios e subtipos de CCL têm sido propostos ao longo dos anos (Reisberg, 1988; Petersen, 1999; Ritchie, 2001; Winbland, 2004; APA, 2013). Em geral, atualmente esses critérios incluem; mudança na cognição relatada pelo paciente ou informante ou observada pelo clínico, queixa amnésica ou queixa cognitiva não amnésica (Das, 2007), associadas a déficit na cognição mensurável em pelo menos um domínio com escore < 1.5 de desvio padrão da normalização para a idade e a escolaridade, acompanhado pela ausência de demência ou de prejuízo nas atividades da vida diária (Albert, 2011). Como esses critérios não foram totalmente padronizados, é difícil comparar os estudos (Ganguli, 2004).

O CCL pode ser dividido em dois subtipos. Caso exista déficit em tarefas de memória episódica, tem-se a categoria amnésica. Quando não existem prejuízos na memória episódica, mas em outros domínios, como linguagem e, funções executivas ou outros, define-se como CCL não amnésico (Winbland, 2004).

Estudos com ressonância magnética em pacientes com CCL podem apresentar, em alguns casos, áreas discretas de atrofia no lobo temporal medial, córtex entorrinal, diminuição do volume do hipocampo e no cíngulo posterior (Fennema, 2009). Os padrões de distribuição de placas beta-amiloides e emaranhados neurofibrilares são mais numerosos nas regiões medianas do lobo temporal, associadas à função de memória, e mostram uma relação com o desempenho em testes de memória. Esses resultados sugerem que os emaranhados neurofibrilares podem constituir um substrato patológico para perda de memória não apenas na doença degenerativa, mas

também no envelhecimento normal e CCL (Guillozet, 2003). Os biomarcadores também podem ser usados para aumentar suspeitas clínicas de que o CCL poderá evoluir ou não para uma doença neurodegenerativa, visto que a heterogeneidade e a instabilidade do diagnóstico de CCL dificultam as análises dos estudos. Numa pesquisa recente, foi descrito um painel de dez proteínas que previam a progressão de CCL para DA, com uma precisão de 87% (Hye, 2014). No presente, no entanto, o uso de biomarcadores é limitado principalmente a estudos de investigação e ensaios clínicos, já que os testes não estão disponíveis para a maioria dos serviços clínicos devido ao seu alto custo (Albert, 2011). Determinar com precisão as patologias associadas a um diagnóstico clínico de CCL pode ser desafiador, mas o seguimento longitudinal clínico pode esclarecer a característica da patologia. Para avaliar os resultados clínicos e neuropatológicos dos pacientes com diagnóstico clínico de CCL, investigadores estudaram 1.337 participantes de 11 estudos longitudinais de envelhecimento que realizaram autópsias cerebrais. O tempo de seguimento foi, em média, de 7,9 anos, sendo a última avaliação clínica feita dois anos antes das mortes. Nos pacientes portadores de CCL no início do estudo, 39.2% faleceram com o diagnóstico clínico de CCL; 46.8%, com diagnóstico de demência e 13.9% morreram com diagnóstico de cognição normal. Os resultados anatomopatológicos foram bastante variados e bem esclarecedores. Os autores concluíram que a CCL é um estado clínico com patologias subjacentes heterogêneas e que sua evolução varia de acordo com as características individuais de cada um, refletindo, portanto, o impacto de múltiplas doenças cerebrais. Esses dados destacam a diversidade das mudanças cerebrais no envelhecimento e a importância de melhores marcadores para ajudar a caracterizar a combinação dos mecanismos subjacentes ao prejuízo cognitivo de um dado paciente (Abner, 2017).

2.2.3 Epidemiologia e fatores de risco modificáveis para o CCL

As taxas de prevalência de CCL publicadas variam de três a mais de 42 %. A prevalência é muito variável dependendo dos critérios adotados, dos testes utilizados e dos seus valores de corte, da idade e nível educacional da população em estudo (Bischkopf, 2002). Gênero e baixa escolaridade foram associados ao CCL em muitas pesquisas (Manly, 2005). Num estudo de uma coorte prospectiva, acompanhada por 15 meses, 1.450 indivíduos de 70 a 89 anos eram cognitivamente normais no início do estudo e 296 desenvolveram CCL. A taxa de incidência de CCL foi no total de 63,6 por 1.000 pessoas-ano e maior nos homens (72,4) do que nas mulheres (57,3), com Odds Ratio (OR) = 1,5 (Roberts, 2012). Realizou-se uma metanálise com 56 estudos para examinar as diferenças entre os sexos com relação à prevalência e incidência

de CCL, incluindo os subtipos amnésicos e não amnésicos. O único achado estatisticamente significativo que emergiu deste estudo foi que as mulheres apresentaram maior prevalência de CCL não amnésico (Au, 2016). A incidência de CCL por sexo foi semelhante em um estudo alemão e em outro sueco (Sorte, 2010; Caracciolo, 2008).

A escolaridade também parece representar papel fundamental na evolução da doença neurodegenerativa. O aumento do Quociente de Inteligência (QI) e a melhoria da educação na população, em geral, influenciam de forma impactante no declínio cognitivo (Shenkin, 2004). Os primeiros sinais de declínio cognitivo ocorreram 15 a 16 anos antes de atingir o limiar de demência em indivíduos com maior escolaridade, enquanto esses valores caem para sete anos em indivíduos com baixa escolaridade (Amieva, 2014). Na lista dos potenciais fatores influenciadores, a educação é provavelmente um dos melhores candidatos pelo menos por duas razões básicas. Primeiro, é estabelecido que indivíduos altamente escolarizados alcançam níveis mais elevados de desempenho cognitivo em quase todos os domínios da cognição. Segundo, a hipótese de reserva cognitiva é muitas vezes proposta para explicar tais resultados (Stern, 1994). A chamada "reserva cognitiva" ocorreria devido aos efeitos positivos da educação precoce e das atividades intelectualmente estimulantes ao longo da vida no desenvolvimento cerebral. Essas reservas acumuladas resultariam na manutenção relativa da função cognitiva em face da patologia cerebral na vida adulta, incluindo doenças demenciais. Ou seja, a maior reserva cognitiva representa melhora na eficiência e capacidade das redes cognitivas, bem como permite a capacidade de recrutar estratégias alternativas e compensatórias, conforme a necessidade (Steffener, 2011).

Cooper e colaboradores apresentaram, numa revisão sistemática e metanálise, alguns preditores modificáveis do CCL: diabetes, pré-diabetes, hipertensão arterial, alto consumo de álcool, obesidade e depressão (Cooper, 2015). Uma série de estudos de base populacional têm encontrado associação entre depressão e presença de CCL (Wilson, 2007; Jorm, 2001; Kumar, 2006), mas ainda com resultados discrepantes. Aparentemente, a depressão é provavelmente uma manifestação precoce do declínio cognitivo e não um fator de risco independente para CCL ou para a progressão para demência (Vinkers, 2004). A natureza precisa da relação entre depressão e CCL ainda não foi completamente elucidada na literatura (Zahinoor, 2017)

A hipertensão arterial crônica é um fator de risco vascular bem estabelecido para o comprometimento cognitivo (Iadecola, 2016; Knopman, 2009). A hipertensão e também a glicemia elevada na meia idade estão relacionadas à pior integridade microestrutural da substância branca no final da vida (Power, 2017). Trabalhos recentes destacam ainda o papel

dos microinfartos, microhemorragias, perda da integridade microestrutural dos tecidos e neurodegeneração secundária. Um dos efeitos ruins exercidos pela hipertensão arterial sobre o cérebro é o desenvolvimento de placas ateroscleróticas, que alteram a estrutura dos vasos sanguíneos cerebrais (Lopez, 2012; Iadecola, 2016). A lesão cerebral vascular resulta em perda de conectividade estrutural e funcional, portanto, comprometimento de redes funcionais no cérebro (Dichgans, 2017). Estudos observacionais demonstraram o efeito cumulativo da hipertensão sobre o dano cerebrovascular (Walker, 2017). A hipertensão arterial se associou ao pior desempenho cognitivo global, tanto em homens, quanto em mulheres (Gatto, 2008; Knopman, 2009).

O estudo da associação entre consumo de álcool na meia-idade e o declínio cognitivo é de interesse global. Alguns sugerem que o consumo moderado de álcool (até um “drink” por dia para mulheres ou dois, para homens) está associado ao menor declínio cognitivo (Espeland, 2005; Stampfer, 2005; Wright, 2006) quando comparado aos indivíduos abstêmios. Outros estudos não encontraram nenhuma associação entre o consumo de álcool e o declínio cognitivo (Lobo, 2010; Stott, 2008). A associação entre o consumo moderado de álcool e o melhor desempenho cognitivo, também já foi observada em outras populações de meia-idade, sem quadro demencial (Ruitenberg, 2002; Peters, 2008). Os prováveis mecanismos que podem explicar o efeito benéfico do consumo moderado do álcool são a redução de fatores de risco cardiovasculares (Berger, 1999; Rimm, 1996) e o efeito direto sobre a cognição através da liberação de acetilcolina no hipocampo. Há provas substanciais de que a acetilcolina facilita o aprendizado e a memória. Baixas doses de etanol (0,5g / kg) aumentam a liberação de acetilcolina no córtex pré-frontal de ratos (Stancampiano, 2004). Por outro lado, na coorte Whitehall II, que seguiu por dez anos 5.054 homens e 2.099 mulheres com idade média de 56 anos (intervalo de 44-69 anos), os resultados demonstraram que os homens que consumiam ≥ 36 g / dia de álcool experimentaram um declínio mais rápido em todos os domínios cognitivos e, nas mulheres, apenas nas funções executivas (Sabia, 2014).

2.2.4 Associação entre CCL e disfunção metabólica

Evidências acumuladas sugerem que a síndrome metabólica (SM) pode ser importante no desenvolvimento de CCL, da demência vascular e da DA. Os indivíduos podem ser descritos como portadores de "síndrome metabólica cognitiva" - prejuízo cognitivo de origem degenerativa ou vascular (Frisardi, 2010). A SM é um distúrbio multifatorial representado pela ocorrência de várias condições relacionadas à obesidade central, que também inclui a disglícemia, níveis de lipoproteína de alta densidade reduzida, níveis elevados de triglicerídeos e pressão arterial elevada. A SM representa aumento de risco para diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e para doença cardiovascular (Alberti, 2009).

Diabetes, pré-diabetes e resistência à insulina em adultos aceleram substancialmente a progressão do CCL para demência e antecipam a ocorrência de demência em mais de três anos em pessoas com CCL (Xu, 2010). Num estudo prospectivo, Leiden 85-plus, com 599 pacientes com diabetes, observou-se que a associação entre diabetes e declínio cognitivo estava documentada apenas em pacientes com até 75 anos de idade. Essa relação não estava evidente após os 85 anos de idade, sugerindo que o dano deveria ocorrer na meia-idade e que as terapias devem se concentrar nos mais jovens para prevenir o declínio cognitivo (Van den Berg, 2006). Em outro estudo prospectivo com 918 participantes diabéticos com mais de 65 anos, demonstrou-se o aumento do risco de conversão de CCL amnésico e não amnésico para DA (Luchsinger, 2007).

Além disso, o diabetes tem sido associado ao aumento da deposição e diminuição da depuração da beta-amiloide (Qiu, 1998). Finalmente, o diabetes está associado ao maior risco cardiovascular e cerebral com doença macro e microvascular (Biessels, 2006; van Bortel, 2007), os quais podem, de forma independente, aumentar o risco de comprometimento cognitivo.

Um estudo sueco sugere que o diabetes pode afetar os domínios cognitivos de forma diferente e alguns domínios podem ser mais sensíveis do que outros (Marseglia, 2016). O estudo *Mayo Clinic Study of Aging* sugere que as alterações metabólicas já nas fases iniciais do diabetes e da hipertensão arterial podem levar, em alguns casos, à patologia cerebral tardia. Nos diabéticos, esses efeitos podem se apresentar no comprometimento da cognição tardia através da perda de volume cerebral e como atrofia do hipocampo. Já nos hipertensos de meia-idade, parece que a hipertensão pode afetar a função executiva através da patologia isquêmica (Roberts, 2014). A

conclusão desse estudo sugere que a prevenção e o controle do diabetes e da hipertensão podem prevenir ou retardar a lesão isquêmica e a neurodegeneração cerebral e o aparecimento de manifestações clínicas de comprometimento cognitivo.

Estudo prospectivo em Singapura com 1519 participantes com idade mínima de 55 anos e seguimento de seis anos, aponta como fatores da linha de base associados à incidência do CCL a SM (Hazard Ratio –HR- 1,46; IC95%, 1,02-2,09), a obesidade central (HR 1,41; IC95%, 1,01-1,98), o diabetes *mellitus* (HR 2,84; IC95%, 1, 92-4,19), a dislipidemia (HR 1,48; IC95%, 1, 01-2,15) e a presença de, pelo menos, três fatores de risco cardiovascular (HR, 1,48; IC 95%, 1,01-2,15) (Ng, 2016).

O papel de certos fatores de risco para o declínio cognitivo pode mudar durante a vida e a importância da perspectiva de curso da vida tem sido reconhecida. Sabemos que a meia-idade representa maior peso no risco aumentado de comprometimento cognitivo (Tolppanen, 2014). A partir de observações, demonstrou-se que a idade de avaliação do peso é importante quando se investiga a associação do peso com o risco de CCL. A perda involuntária de peso tem sido associada ao risco de demência, mas também pode ser marcador inicial da doença. Como o CCL pode representar um estágio prodromático para a demência, alguns autores procuraram avaliar se as mudanças no peso e o índice de massa corporal (IMC) poderiam prever CCL incidente. Investigou-se no estudo prospectivo *Mayo Clinic Study of Aging*, com 1.895 pessoas com mais de 70 anos de idade e sem comprometimento cognitivo, se a associação de mudança de peso e IMC apresentava risco para CCL. Seus resultados mostraram que a perda de peso de 5 kg por década correspondia ao aumento de 24% no risco de CCL. Uma maior redução do IMC por década também foi associada ao CCL incidente (HR 1,08 [IC95%,1,031,13]). Esses achados sugeriram que a maior perda de peso por década, desde a meia-idade até o final da vida, seria um marcador para o CCL e poderia ajudar a identificar pessoas com maior risco de CCL (Alhurani, 2016). A resistência à insulina, a obesidade e o diabetes têm sido consistentemente associados ao comprometimento cognitivo e serão abordados novamente em tópicos específicos.

2.3 Resistência à insulina e cognição

2.3.1 Conceito

A Resistência à Insulina (RI) é um estado de diminuição da resposta dos tecidos-alvo aos níveis circulantes normais de insulina e pode preceder o DM2, intolerância à glicose, obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial (Kim, 2015; Muntoni, 2011). O conceito de RI ou, mais exatamente, da diminuição da sensibilidade à insulina, foi introduzido por Himsworth e Kerr em 1939, para definir a relação entre uma resposta glicêmica deficiente à insulina exógena, encontrada em diabéticos obesos (Geloneze, 2006). A RI pode ser definida como uma insuficiência parcial na ação biológica desse hormônio, ou seja, resposta biológica menor do que a esperada para uma dada concentração de insulina (Wajchenberg, 1999). É caracterizada pela diminuição do transporte glicêmico mediado pela insulina e do metabolismo da glicose em adipócitos, hepatócitos e músculos esqueléticos, com acúmulo de lipídio intramiocelular.

2.3.2. Como avaliar a resistência à insulina

Vários métodos são utilizados na avaliação da RI como: teste de infusão quádrupla, teste de tolerância endovenosa à glicose (modelo mínimo, Bergman), teste de tolerância oral à glicose (TOTG), teste de tolerância à insulina e *clamp* de glicose (*clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico). Todos esses métodos são de difícil execução em grande escala (Geloneze, 2006). O padrão-ouro para a avaliação da RI é o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, segundo consenso da *American Diabetes Association* – ADA (ADA, 2012), e consiste em método invasivo e complexo. Essa técnica permite ao investigador examinar a sensibilidade tecidual à insulina in vivo, tanto em músculo como em fígado, bem como examinar a resposta da célula à glicose em situações de constância de glicemia e insulinemia. A determinação da sensibilidade à insulina pelo *clamp* é baseada no conceito de que, em condições constantes nos níveis de glicemia e hiperinsulinemia, a quantidade de glicose consumida pelos tecidos seria igual à quantidade de glicose infundida durante um teste no qual a glicemia é mantida dentro de limites constantes e normais (DeFronzo, 1982). Nos indivíduos que produzem insulina endógena utilizamos o *Homeostasis Model Assessment of insulin resistance* (HOMAIR), um modelo matemático que prediz a IR pelas medidas da glicemia e da insulina no jejum e tem boa

correlação com o método do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. A fórmula HOMA-IR é definida como insulina de jejum (mUI/mL), multiplicada pela glicemia em jejum (mmol/L), dividida por 22,5. O HOMA-IR tem como limitações: a falta de padronização de valor de referência universal; os parâmetros são exclusivamente em jejum; considera a sensibilidade à insulina igual em todo o corpo. Apesar destas limitações, é um método muito utilizado em grandes estudos populacionais (Matthews, 1985).

2.3.3 Mecanismos

O receptor de insulina é constituído por quatro subunidades: duas subunidades α , extracelulares, e duas subunidades β , transmembrana (figura 4).

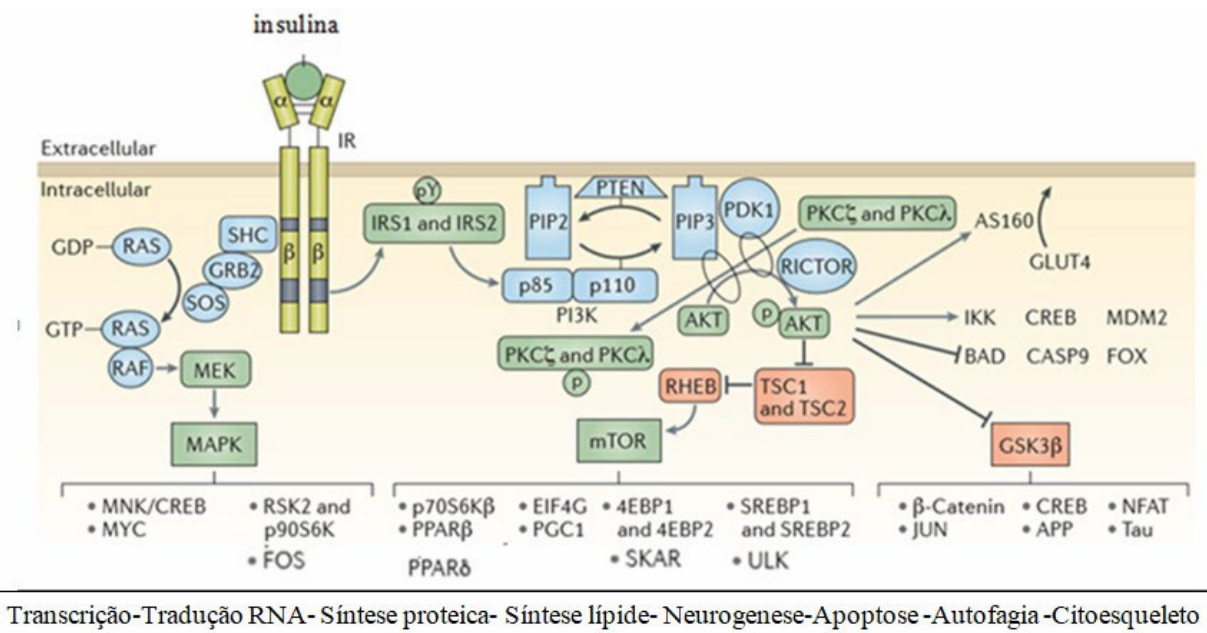


Figura 4 Vias da sinalização insulínica (modificado de Arnold, 2018).

A ligação da insulina à subunidade alfa permite que a subunidade beta adquira atividade quinase, levando à alteração conformacional e à autofosforilação do receptor nas subunidades beta em múltiplos resíduos de tirosina, o que aumenta ainda mais sua atividade quinase (Ferrannini and DeFronzo, 1991). A estimulação da atividade desta enzima adenosina trifosfato (ATP-ase) resulta na ativação de diversos mensageiros intracelulares de natureza proteica, genericamente designados de substratos do receptor de insulina (Zecchin, 2004). A presença da insulina no seu receptor fosforila em tirosina os substratos do receptor de insulina (*Insulin*

receptor substrate -IRSs) e recruta proteínas moleculares adaptadoras para esses receptores, que são as proteínas da família do IRS. O IRS1 e o IRS2 são os mais caracterizados, amplamente distribuídos e relevantes para as ações metabólicas clássicas da insulina. Embora IRS1 e IRS2 tenham atividade sobreposta de transdução de sinal, o IRS1 é especialmente importante no músculo esquelético, no tecido adiposo e no córtex cerebral, enquanto o IRS2 é importante no fígado e no hipotálamo (Arnold, 2018).

A atividade tirosina quinase dos receptores de insulina fosforila os resíduos de tirosina no IRS1 ou IRS2, que são ligados ao recrutamento e à ativação da enzima fosfatidil-inositol-4,5 bifosfato 3-quinase (*Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase*-P13K). Isso leva à formação da fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (*Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate*-PIP₃), que ativa a 3-fosfoinositide-dependente proteína quinase (*3phosphoinositidedependent protein kinase1* - PDK1) ativadora das tirosina quinases (AKT), um dos principais representantes da cascata de sinalização de insulina, bem como a proteína quinase C Dzeta (PKC ζ) e proteína quinase C Lambda (PKC λ), responsáveis pela maioria das ações metabólicas deste hormônio. O AKT ativado tem muitos efeitos de relevância no controle sistêmico da glicose. AKT fosforila o substrato AS160, que controla a translocação do transportador de glicose tipo 4 (*glucose transporter type 4* -GLUT4) na membrana celular, isso para haver a absorção de glicose nos músculos, adipócitos e alguns neurônios. A AKT também ativa a proteína mTOR (*mammalian target of rapamycin* -mTOR), que é reguladora-chave de vários processos celulares, dentre eles a proliferação, crescimento e sobrevivência celular (Arnold, 2018).

A via da proteinoquinase mitogênica ativada (*mitogen-activated protein kinase* - MAPK) é outra via de sinalização-chave ativada pela insulina. Este caminho controla uma variedade de fatores e elementos de transcrição, como *cAMP response element binding protein* (CREB) e proto-oncogenes c-Myc (MYC) e c-Fos (FOS). Tem como papel regular a transcrição, a tradução e a síntese de muitas proteínas importantes, incluindo fatores de crescimento, genes receptores e proteínas modificadoras (King, 2016). Estas últimas são proteínas que desempenham importante papel na transcrição, regulação e expressão de genes que, por sua vez, estão envolvidos no crescimento, proliferação, diferenciação, e longevidade celular (Arnold, 2018). A enzima *Glicogênio quinase sintase-3 β* (GSK3 β) tem um importante papel na regulação do metabolismo da glicose através da ativação/inativação do glicogênio. A GSK3 β tem uma alta expressão no sistema nervoso central e um papel no metabolismo celular, incluindo fosforilação da proteína Tau (Ballatore, 2007). A atividade da GSK3 β é regulada principalmente pela ação da insulina. Estas mesmas vias de sinalização de insulina estão conservadas em praticamente todos os tecidos e tipos de células que expressam o receptor de

insulina, incluindo neurônios. No tecido cerebral normal, a fosforilação da subunidade beta do receptor de insulina, AKT e outras proteínas aumentam na presença de insulina. A enzima de degradação de insulina (EDI) é o principal regulador dos níveis da proteína β -amiloide em células neuronais. A hiperinsulinemia pode reduzir a depuração da β -amiloide através da inibição competitiva da EDI. A hiperinsulinemia pode induzir a resistência à insulina cerebral, causando a redução na expressão dos receptores de insulina e receptores da AKT e, finalmente, promovendo o desenvolvimento do β -amiloide e na proteína Tau fosforilada (Kim, 2011). A β -amiloide também foi capaz de ativar a GSK-3, contribuindo ainda mais para a resistência à insulina cerebral, de forma indireta (Eldar, 1997).

Ao contrário do que se verifica na periferia, a aquisição de glicose pelo cérebro é um processo independente da insulina (Seaquist, 2001) e poderíamos supor que esse é um órgão insensível à insulina. No entanto, a confirmação da presença de insulina e dos seus receptores no cérebro revolucionou esse conceito (Willette, 2015). Desde que o cérebro foi identificado como um órgão sensível à insulina, acumularam-se rapidamente evidências de que a ação da insulina cerebral produz múltiplos efeitos comportamentais e metabólicos. A insulina é conhecida principalmente por seus efeitos nos tecidos periféricos, como fígado, músculos esqueléticos e tecido adiposo, onde a ativação do seu receptor tem efeitos em curto e longo prazo. No entanto, há controvérsias sobre a importância do RI neuronal, em parte porque os dados sobre sua ativação e sinalização não são tão completos como na RI periférica. As vias de sinalizações moleculares através das quais a insulina exerce suas ações no corpo também medeiam seus papéis na neurotransmissão sináptica, metabolismo neuronal e glial e na resposta neuroinflamatória no cérebro (Gralle, 2017). As ações de insulina no cérebro de indivíduos saudáveis incluem modulação central do metabolismo corporal e reforço ou regulação da memória e outras funções cognitivas e emocionais (Arnold, 2018). O receptor de insulina é expresso em todos os tipos celulares no cérebro, embora exista uma variação substancial nessa expressão. A densidade do receptor de insulina cerebral é mais alta no bulbo olfativo, hipotálamo, hipocampo, córtex cerebral estriado e cerebelo (Werther, 1987). A distribuição generalizada desses receptores sugere que a sinalização de insulina possui papéis importantes em diversas células do cérebro (Figura 5).

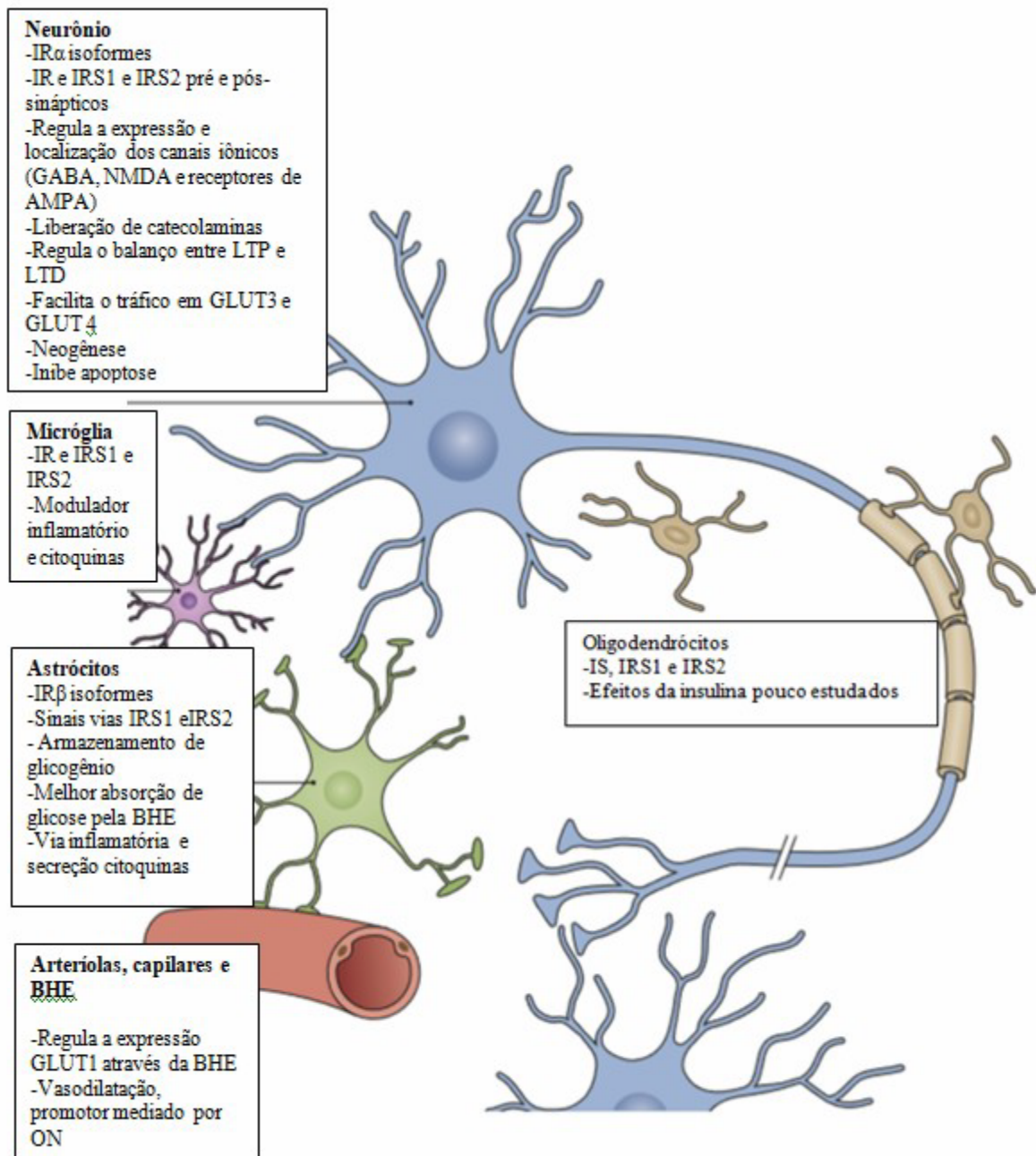


Figura 5 Efeitos de insulina nos principais tipos celulares do cérebro. Principais características da sinalização de insulina e neurônios, astrócitos, microglia e sistema vascular. (modificado de Arnold, 2018)

AMPA, α -amino 3 hydroxy 5 methyl 4 isoxazole propionic acid; GLUT, glucose transporter type protein; IR, insulin receptor; IRS, insulin receptor substrate; LTD, long-term depression; LTP, long-term potentiation; NMDA, N-methyl-d-aspartate; ON, óxido nítrico; BHE barreira hematoencefálica

Os efeitos da insulina nos neurônios são mediados pela sinalização através das suas duas principais vias: IRS-AKT e MAPK (Van der Heide, 2006). O estímulo dos receptores de insulina têm efeitos importantes sobre o funcionamento no terminal axônico pré-sináptico e pós-sináptico (Mielke, 2006). A insulina modula a liberação e a captação de catecolaminas, regula o tráfego de canais iônicos, regula a expressão e a localização de ácido gamaaminobutírico (GABA), *N-metil-D-aspartato* (NMDA), da α -amino-3-hidroxi-5-receptores de ácido α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic (AMPA) e modula a plasticidade sináptica através da sinalização dos receptores NMDA e AKT. Também regula o balanço entre LTP (*long term potentiation*) e LTD (*long term depression*), determinantes na neurogênese, inibindo a apoptose e realizando o armazenamento de informações no sistema nervoso central (Van der Heide, 2005; Arnold, 2018).

A insulina tem efeitos importantes nas células gliais, influenciando nas respostas inflamatórias no cérebro (Spielman, 2015). As pesquisas sobre culturas microgliais humanas *in vitro* descobriram que a microglia expressa receptores de insulina IRS1 e IRS2. Os astrócitos desempenham um papel nas respostas inflamatórias cerebrais, além de promoverem o armazenamento de glicogênio e aumentarem a absorção de glicose na barreira hematoencefálica. As arteríolas e os capilares, por sua vez, promovem a vasodilatação mediada por óxido nítrico, aumentando a perfusão cerebral.

A insulina participa da regulação da atividade em um número específico de áreas cerebrais, principalmente na área da memória, recompensa, comportamento alimentar e regulação do metabolismo corporal (Heni, 2015). Por conseguinte, a insulina no cérebro pode modular a cognição, a ingestão de alimentos, o peso corporal, bem como a glicose corporal e o metabolismo lipídico. Distúrbios na ação da insulina no sistema nervoso central podem ser observados na obesidade, na intolerância à glicose e no diabetes, bem como no envelhecimento e nas doenças neurodegenerativas (Heni, 2015). A diminuição da sensibilidade à insulina no sistema nervoso central, ou seja, a RI cerebral, pode, portanto, constituir uma característica patológica conjunta de disfunções metabólicas e cognitivas. Descobertas sobre a ação cerebral da insulina em seres humanos e seu impacto sobre o metabolismo e a cognição demonstraram que a insulina administrada por via intranasal no período pós-prandial aumenta o efeito de saciedade e reduz a ingestão de lanches palatáveis, sugerindo que a insulina age como um sinal relevante na regulação de curto prazo de saciedade em humanos (Hallschmid, 2012).

A insulina atua no hipotálamo e apresenta uma profunda influência reguladora no consumo de energia e no comportamento alimentar (Williams, 2012; Kullmann, 2016). Em animais, a insulina, assim como a leptina, ghrelina e o *glucagon-like* peptideo (GLP1), revelam uma influência reguladora no núcleo arqueado do hipotálamo, com controle sobre o apetite (Salem, 2015). As regiões pré-frontais mostraram-se significativamente responsivas à insulina, o que pode ser comprovado pela técnica do *clamp* euglicêmico, ingestão de glicose, e administração insulínica intranasal (Heni, 2012). Há uma diferença do processamento neuronal, principalmente no córtex frontal, após estímulos com alimentos calóricos entre adultos gordos e magros. Os estudos mostram que a insulina influencia essa atividade nessa região após cada refeição, indicando que hormônios pós-prandiais podem ter papel importante na modulação do controle executivo (Heni, 2014). O corpo estriado é geralmente associado ao comportamento motivado por estímulos recompensadores, incluindo o instinto da alimentação, como o promovido pelos neurotransmissores dopaminérgicos. Hormônios podem estimular ou inibir a atividade estriada dopaminérgica. Estudos de imagem revelaram que regiões do corpo estriado são responsivas a mudanças na insulina endógena (Page, 2013). O hipocampo é uma região com alta densidade de receptores de insulina, desempenhando um papel de destaque na formação da memória (Buzsaki, 2002; Hasselmo, 2005). Nos estudos em modelos animais com resistência à insulina específicos do hipocampo, notaram-se déficits na transmissão sináptica e, deficiências na aprendizagem e na memória espacial. Suporta-se a hipótese de que a insulina, por si só, desempenha uma função significativa na função do hipocampo, sendo independente dos níveis de glicose e outras consequências metabólicas associadas à hiperglicemia (Grillo, 2015).

2.3.4 Estudos sobre resistência à insulina e cognição

A hiperinsulinemia, no contexto da síndrome de resistência à insulina, é um fator de risco para a aterosclerose e foi significativamente associada aos menores escores nos testes de cognição em vários estudos. Na coorte *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), foram avaliados adultos de meia-idade (entre 45-64 anos) que tiveram a insulina em jejum e glicose avaliadas entre 1987 e 1989. Os indivíduos com demência, diabetes tipo 2 ou acidente vascular cerebral foram excluídos dessa análise. Três testes de função cognitiva disponíveis na linha de base foram reavaliados novamente seis anos mais tarde. O primeiro teste foi de memória tardia. O segundo teste foi o *digit symbol substitution test* (DSST) a partir da versão da Escala de

inteligência Wechsler para Adultos, que avaliava a velocidade de resposta, atenção sustentada, habilidades visuoespaciais, aprendizagem e memória. E, por fim, teste de fluência fonêmica com a letra F que avaliava os domínios executivos que evidenciavam habilidade, sistematização, linguagem, monitoramento e agilidade. Os resultados mostraram que a hiperinsulinemia (insulina de jejum e HOMA IR) foi associada com escores baixos dos três testes e declínio maior, após seis anos, nos testes de memória tardia e de fluência verbal, concluindo-se que a resistência à insulina parece ser fator de risco potencialmente modificável para o declínio cognitivo e a demência na meia-idade (Young, 2006).

Outra coorte estudada foi a francesa MONA LISA (Sanz, 2013). A amostra do estudo foi composta por 1.172 pessoas com idade entre 35-64 anos (49% mulheres), sem diabetes e recrutadas entre 2005 e 2007. As funções cognitivas (memória, atenção e velocidade de processamento) foram avaliadas por meio de testes neuropsicológicos: *word-list learning test* (WLT) - lista de aprendizagem de palavras, seguido de evocação livre; o DSST, também utilizado no estudo ARIC; o teste de fluência verbal e, por fim, uma versão curta do *Stroop Test*. Foi definido como mau desempenho, para cada teste cognitivo, aquele participante que estava no menor quartil da distribuição dos testes. Os resultados mostraram que os marcadores de adiposidade elevados estavam associados ao fraco desempenho cognitivo nos testes de avaliação da velocidade de processamento. A probabilidade de estar no menor quartil de cada teste foi praticamente dobrada para os participantes no quartil superior do IMC [odds ratio (OR) 2,18[1,30–3,63] (DSST) e OR 2,09[1,26–3,48] (Stroop Test)]. A hemoglobina glicada elevada foi associada com mau desempenho cognitivo em DSST (OR ajustado 1,75[1,03–2,96]). A circunferência da cintura foi ligada ao pior desempenho cognitivo em homens, mas não em mulheres, concluindo dessa forma que o baixo desempenho cognitivo estava associado à adiposidade e à hiperglicemia em pessoas de meia-idade.

Num estudo prospectivo finlandês com 11 anos de seguimento, foram avaliados 3.695 participantes com idade média à inclusão de 49,3 anos, 55,5% mulheres. Os resultados mostraram que maiores níveis da insulina em jejum e da resistência à insulina na linha de base foram preditores independentes da pior performance e maior declínio da fluência verbal. A prevenção e o tratamento da resistência à insulina poderiam ajudar a reduzir o declínio cognitivo na velhice, segundo os autores (Ekblad, 2017).

2.4 Adiposidade e cognição

2.4.1 Definições e prevalência da obesidade e sobrepeso

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a obesidade em adultos como o IMC ($\text{peso}/\text{altura}^2$) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, embora esse índice não reflita apenas o aumento da gordura corporal (www.who.int/). O excesso de peso, ou sobrepeso, é definido pelo IMC ≥ 25 a $29,9 \text{ kg/m}^2$.

Ao longo das últimas três décadas, a obesidade tornou-se um problema de saúde pública global. A prevalência mundial de obesidade mais do que duplicou entre 1980 e 2014, com 11% dos homens e 15% das mulheres (mais de meio bilhão de adultos) classificados como obesos (WHO, 2017 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>). No Brasil, a obesidade vem crescendo cada vez mais e cerca de 82 milhões de pessoas apresentaram sobrepeso ou obesidade. Segundo o Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), no período de 2006-2015, 53,9% dos brasileiros estavam acima do peso e 18,9%, com obesidade. A prevalência de excesso de peso é maior no sexo masculino (57,6%) do que no sexo feminino (50,8%) e a obesidade é maior no sexo feminino (19,7%) do que entre os homens (18,1%) (VIGITEL, 2015). A morbidade e a mortalidade associadas ao excesso de peso ou à obesidade têm sido conhecidas há mais de 2500 anos (Bray, 2007). A obesidade é considerada um fator de risco maior para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, como as cardiovasculares, diabetes *mellitus* do tipo 2, osteoartrite e certos tipos de câncer e, além disso, é um fator independente para maior mortalidade, especialmente em suas formas moderadas e graves (Bray, 2007). Pacientes com obesidade abdominal (também chamada adiposidade central, androide ou visceral) estão em risco aumentado de doença cardiovascular, diabetes, dislipidemia e doença hepática gordurosa não alcoólica (Tsai, 2013). Circunferência da cintura é uma medida de adiposidade/obesidade abdominal que fornece informações de risco não contabilizadas pelo IMC. A OMS considera que a circunferência da cintura $\geq 102 \text{ cm}$ para homens e $\geq 88 \text{ cm}$ para mulheres é considerada elevada e indicativa de risco cardiometabólico muito aumentado. Os valores da circunferência da cintura utilizados para predição de risco aumentado à saúde exibem variabilidade étnica. Como exemplo, asiáticos que têm mais gordura total e gordura visceral podem estar em maior risco de desenvolver diabetes tipo 2 para um determinado IMC do que caucasianos (Alberti, 2009). Portanto, em asiáticos, valores da circunferência da cintura $\geq 90 \text{ cm}$ em homens e $\geq 80 \text{ cm}$ em mulheres são considerados anormais. A medida da relação cintura-quadril não oferece nenhuma vantagem adicional sobre a circunferência da cintura isolada e, atualmente, não está

nas diretrizes das recomendações para avaliação da obesidade na *American Heart Association* (AHA) / *American College of Cardiology* (ACC) / *The Obesity Society* (TOS), embora tenha sido utilizada nas versões anteriores (Jensen, 2014).

Embora outros métodos, como a ressonância magnética, a densitometria com emissão de raios X de dupla energia (DEXA) e a tomografia computadorizada (TC) forneçam medidas mais diretas do que a circunferência da cintura para avaliar a distribuição da gordura corporal, seus altos custos tornam inviável sua realização em estudos populacionais.

2.4.2 Obesidade e Comprometimento cognitivo

O excesso de adiposidade está associado à resistência à insulina e às múltiplas condições crônicas conhecidas por aumentarem o risco de comprometimento do desempenho cognitivo, conforme discutido anteriormente (Okereke, 2005, Napoli, 2014). Entretanto, ainda não está totalmente esclarecido se a obesidade pode atuar de forma independente no desempenho cognitivo.

Há um número crescente de estudos sobre a associação entre obesidade e cognição (Whitmer, 2006; Beydoun, 2008; Sanz, 2013; Prickett, 2015). O IMC elevado durante a meia-idade pode antecipar entre cinco a dez anos o aparecimento da demência clínica na fase tardia da vida (Gustafson, 2008). O principal domínio comprometido nesses indivíduos com maior adiposidade parece ser o desempenho da função executiva (Barkin, 2013; Gunstad, 2007; Kanaya, 2009). Maiores índices de obesidade se associaram ao pior desempenho em testes de memória e de fluência verbal, mas não nos de função executiva, na linha de base do estudo *Baltimore Longitudinal Study of Aging* (Gunstad, 2010). As análises longitudinais do mesmo estudo mostraram maior declínio dos testes cognitivos em associação à maior adiposidade. Alguns autores tentam explicar essas relações, e no estudo longitudinal de Baltimore, encontrou-se associação entre IMC, inflamação (proteína C reativa) e declínio cognitivo. O IMC foi preditor de mudança nos níveis de inflamação sistêmica ao longo de quatro anos. Já a proteína C-reativa, por sua vez, predisse as taxas de declínio cognitivo dos participantes ao longo de seis anos. Portanto, esses resultados sugerem que a inflamação sistêmica é um mecanismo biologicamente plausível através do qual as diferenças na massa corporal podem influenciar as mudanças no funcionamento cognitivo entre adultos observado nesse estudo longitudinal inglês (Bourassa, 2017).

Outro aspecto importante é a relação entre a cognição na meia-idade e velhice e a distribuição regional da adiposidade. Evidências crescentes sugerem que a circunferência da cintura estima melhor o risco de doença relacionada à obesidade do que as medidas de adiposidade geral, como o IMC (Pi-Sunyer, 1998). Em um estudo de afro-americanos com hipertensão, os autores demonstraram que a maior circunferência da cintura foi associada à maior taxa de declínio cognitivo. Os resultados sugeriram um padrão diferencial da relação entre adiposidade e cognição de acordo com a idade (meia-idade ou tardia) e distribuição regional de adiposidade (West, 2017).

Um interessante trabalho teve como objetivo examinar as associações entre obesidade central, medida da cintura e nível de cognição em adultos com idade igual ou superior a 50 anos em duas coortes, uma na Indonésia (*Indonesian Family Life Survey* -IFLS) e outra na Inglaterra (*English Longitudinal Study of Ageing* -ELSA). Nesta, os indivíduos com obesidade central tiveram níveis no desempenho cognitivo mais baixos do que os não obesos. Em contraste, na Indonésia, os indivíduos com adiposidade central não apresentaram associação estatisticamente significativa com baixa performance cognitiva. Níveis mais elevados de educação e maior *status* econômico foram associados com maior habilidade cognitiva, enquanto a idade mais alta foi associada à pior cognição em ambos os países. Os autores sugerem que, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, há relação entre obesidade e piora da cognição, porém, o impacto da escolaridade foi superior ao da obesidade no país em desenvolvimento (Maharani, 2016). Esses dados sugerem que a reserva cognitiva acumulada durante o curso da vida pode reduzir as influências prejudiciais da obesidade sobre o funcionamento cognitivo na velhice (Ihle, 2016).

Engajar-se em uma atividade mentalmente estimulante, mesmo no fim da vida, pode diminuir o risco de comprometimento cognitivo leve (Krell-Roesch, 2017). As teorias da reserva cognitiva sugerem que fatores pré-mórbidos, como a capacidade intelectual, podem atenuar a expressão do comprometimento cognitivo devido à idade ou à doença. Num estudo da Universidade de Ohio, examinou-se se a reserva cognitiva apresentava relação entre obesidade e função cognitiva em adultos obesos. Nos modelos de regressão hierárquica, encontrou-se interação significativa entre o IMC e a reserva cognitiva para atenção, função executiva e memória, sugerindo que a reserva cognitiva atenua o impacto da obesidade no comprometimento cognitivo (Galioto, 2013).

Estudos de revisão de investigações epidemiológicas mostram que a obesidade na meia-idade está associada ao pior envelhecimento cognitivo (Whitmer, 2007; Bourassa, 2017). Mas, os mesmos dados não são encontrados em populações com idade acima de 65 anos (Kuo, 2006;

Rapp, 2017). Num estudo transversal americano, *Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly* -ACTIVE, com 2.684 indivíduos, com idade entre 65 e 94 anos, demonstrou-se que participantes com sobrepeso tiveram melhor desempenho cognitivo em termos de raciocínio e velocidade visuoespacial de processamento do que os participantes com peso normal (Kuo, 2006). A explicação segundo os autores seria que, provavelmente, nas pessoas mais velhas o IMC é um forte preditor de massa muscular esquelética (Iannuzzi, 2002).

O excesso de peso ou obesidade estão relacionados com a piora do desempenho cognitivo, particularmente da função executiva, segundo alguns estudos (Veronese, 2017). Consequentemente, existe interesse crescente em saber se a adiposidade está relacionada com a atrofia da substância cinzenta e substância branca cerebral, quer globalmente, quer em regiões específicas de interesse. Em estudo de revisão observou-se que, em todas as idades, a maior adiposidade estava consistentemente associada à atrofia de substância cinzenta em córtex pré-frontal. Já em adultos de meia-idade e idosos, a maioria dos estudos mostrou que a maior adiposidade estava associada à atrofia da substância cinzenta em lobos parietal e temporal (Willette, 2015). Explicações possíveis para tais associações, segundo os autores desse trabalho, parecem estar relacionadas ao processo inflamatório. Níveis periféricos mais elevados de citocinas pró-inflamatórias como interleucina 6 (IL-6) previram menor volume de substância cinzenta nas regiões temporal, frontal e parietal (Willette, 2015). Fatores de risco cardiovascular, como dislipidemia, hipertensão na meia-idade (Fillit, 2008) e outros componentes da síndrome metabólica (Launer, 2011; Scheef, 2012) podem afetar a vasculatura cerebral e contribuir de forma aditiva ao aumento do risco de doenças degenerativas. Em recente metanálise de estudos controlados, aleatorizados e estudos longitudinais, avaliou-se a influência da perda de peso sobre a função cognitiva em indivíduos com obesidade ou acima do peso. Concluiu-se que a perda de peso intencional em pessoas com obesidade ou sobrepeso está associada à melhora no desempenho de vários domínios cognitivos (Veronese, 2017). Os dados dessa metanálise se basearam em outra revisão sistemática (Siervo, 2011) com conclusão semelhante, porém, com avanços em relação ao maior número de pacientes incluídos e à influência da perda de peso sobre vários domínios cognitivos, como função executiva, atenção, memória e linguagem. A explicação para estes achados, segundo seus autores, pode ser relacionada, em primeiro lugar, à redução da resistência à insulina, que tem sido associada à melhora da cognição (Biessels, 2015). Em segundo lugar, a perda de peso reduz a inflamação e o estresse oxidativo e aumenta a concentração da adiponectina sérica. Inflamação e estresse oxidativo parecem desempenhar um papel fundamental na patogênese do declínio cognitivo (Bennett, 2009; Arnold, 2018).

Especula-se que na obesidade ocorram também alterações na sinalização dependente da dopamina em áreas mesolímbicas pré-frontais, o que poderia ter reflexos no aprendizado, motivação e funções executivas. Além disso, componentes da dieta, como o alto conteúdo lipídico, poderiam se associar a alterações da cognição (Stoeckel, 2016).

Um artigo australiano criou um modelo de projeção para avaliar o impacto do IMC no aparecimento de demência em 2050, em uma coorte de meia-idade. Por esse modelo, a obesidade aumentaria em 14% o aparecimento de novos casos de demência. Se a prevalência de obesidade na meia-idade fosse reduzida em 20% e o peso normal aumentasse para 40% durante o período de 2015-2025, haveria uma redução de 10% nos novos casos demenciais em indivíduos de 65-69 anos. Os autores concluíram que a crescente onda de obesidade em adultos poderá aumentar a epidemia de demência nos próximos anos (Nepal, 2014).

Um grupo de investigadores, Vemuri e colaboradores, do estado do Minnesota, elucidaram vários pontos ainda não muito claros na literatura relacionados a fatores associados ao déficit cognitivo tardio. Interessados em investigar obesidade, dislipidemia, diabetes, hipertensão e, por outro lado, vários fatores protetores independentes e combinados que, de alguma forma, também estavam relacionados à fisiopatologia das doenças neurodegenerativas, acompanharam uma coorte prospectiva com 942 idosos (70- $\geq$ 90 anos). Todos foram avaliados por Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET SCAN). O objetivo principal foi identificar os fatores de proteção independentes e associados para o depósito amiloide e a neurodegeneração em pacientes com doenças com comprometimento cognitivo. O objetivo secundário foi avaliar, em um grupo de pacientes saudáveis acima de 85 anos, os fatores que os protegiam do declínio cognitivo. Foram analisados preditores incluindo dados demográficos (idade e sexo), marcadores genéticos (*APOE* ϵ 4 e *APOE* ϵ 2), escolaridade, atividades intelectuais atuais, fatores de risco na meia-idade (inatividade física, obesidade, tabagismo, diabetes, hipertensão e dislipidemia dos 40 aos 64 anos) e presença de comprometimento cardiovascular e metabólico na terceira idade. Utilizaram-se os biomarcadores de imagem A β -amiloide cerebral por PIB-*positron emission tomography* (Pittsburgh Compound B positron emission tomography -PiB PET) e da neurodegeneração, por ressonância nuclear magnética estrutural. Classificaram-se os pacientes em amiloide positivos e negativos e portadores de neurodegeneração positivos ou negativos, respectivamente conforme o método de imagem. Modelos de regressão linear multivariada foram utilizados para identificar os fatores de proteção combinados e independentes para a neurodegeneração e depósito amiloide. Os resultados demonstraram que idade, sexo, genótipo *APOE* e dislipidemia na meia-idade estavam associados ao depósito maior de substância amiloide. Já a obesidade, o

tabagismo, o diabetes, a hipertensão e as doenças cardiometabólicas foram associados ao padrão de maior neurodegeneração. Nos idosos sem comprometimento cognitivo, os resultados de Cohen *d* mostraram efeitos pequenos a moderados (tamanhos de efeito > 0,2) de várias variáveis, exceto a ocupação e a hipertensão de meia-idade que apresentaram, respectivamente, resultados protetores e deletérios importantes. O efeito de Cohen é caracterizado pela diferença das médias padronizadas entre o grupo experimental e o grupo de comparação, dividida pelo desvio padrão. O tamanho do efeito “*d*” é caracterizado como pequeno (0,2-0,3), médio (0,4-0,7) e grande ($\geq 0,8$) (Cohen, 1988). Concluiu-se que os fatores que influenciam no aparecimento do padrão amiloide são diferentes daqueles que influenciam na neurodegeneração das doenças com comprometimento cognitivo (Vemuri, 2017).

Em resumo, percebe-se que a relação entre a obesidade e a cognição é bastante complexa. Em adultos jovens, IMC mais elevados estão associados com deterioração da cognição. O sobrepeso e a obesidade na meia-idade estão ligados ao aumento do risco de demência na idade avançada. No entanto, na velhice, IMC mais elevados estão associados com a melhor cognição e a diminuição da mortalidade (Peditizi, 2016). Portanto, pouco ainda se sabe sobre o peso ideal para o bem-estar e a melhor cognição em populações à medida que vão envelhecendo (Luchsinger, 2007; Prickett, 2015; García-Ptacek, 2014).

2.5 Diabetes e cognição

2.5.1 Comprometimento cognitivo e diabetes

O diabetes parece estar associado ao risco aumentado de CCL e às doenças neuropatológicas vasculares, como infartos múltiplos e doenças neurodegenerativas (Lu, 2009; Chatterjee 2016; Zheng, 2018). Embora a disfunção cognitiva ainda não seja identificada como uma das principais complicações do diabetes, a associação deste à cognição é bem reconhecida (Cooper, 2015). Segundo recomendações atuais de boas práticas no cuidado das pessoas com diabetes, torna-se importante realizar rastreio cognitivo ou avaliação cognitiva destes pacientes (ADA, 2017), uma vez que o CCL representa uma fase importante no caminho da função cognitiva normal para a demência. Os indivíduos com CCL têm déficits mensuráveis na função cognitiva que podem afetar sua capacidade de dominar os comportamentos complexos, como aqueles necessários para o autocuidado do diabetes (Glasgow, 2007). Além disso, como o CCL é mais

comum do que a demência franca, seu potencial impacto na saúde da população é significativo (Cukierman, 2009).

O diabetes é um fator de risco para o desenvolvimento da demência, tanto da etiologia vascular quanto na neurodegenerativa como a DA. Há um crescente número de evidências epidemiológicas e moleculares que sugerem uma sobreposição considerável de risco, comorbidade e mecanismos fisiopatológicos entre essas condições (Arnold, 2018). O diabetes DM2 está associado a um aumento de, aproximadamente, 1,5 a 2,5 vezes no risco de demência. Um grande estudo de coorte prospectivo baseado na comunidade seguiu pacientes ao longo do período de 20 anos e descobriu que o diabetes na meia-idade estava associado a um declínio cognitivo de 19% (Munshi, 2017). Embora DM2 tenha sido associado ao risco aumentado de demência (Biessels, 2006), essa associação ainda não foi confirmada em sua totalidade por estudos neuropatológicos (Matioli, 2016). O maior estudo publicado recentemente avaliou 2.365 cérebros provenientes de 11 diferentes coortes, sendo 507 de indivíduos com diabetes, e não encontrou associação entre DM e DA, apenas com infartos cerebrais, especialmente lacunares (Abner, 2016). Muito se sabe sobre a biologia de cada uma dessas doenças separadamente e o reconhecimento de sua interseção fisiopatológica está crescendo. Buscamos saber se DM e DA são fenômenos paralelos, que surgem de fatores semelhantes enraizados em resistência à insulina e à disfunção metabólica ou se são doenças sinérgicas ligadas de algum modo em um ciclo fisiopatológico vicioso. O aumento do conhecimento interdisciplinar de pontos em comum e as diferenças na resistência à insulina no corpo e no cérebro produzirão dividendos para a nossa compreensão e gestão, tanto de DM como da DA (Arnold, 2018).

2.5.2 Estudos entre diabetes tipo1 e cognição

Há um crescente interesse na literatura sobre as alterações fisiopatológicas do sistema nervoso central (SNC) e déficits neurocognitivos em adultos com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) (Makimattila, 2004; Musen, 2008; Li, 2017). Questões específicas da doença como a duração, a história de hipoglicemia grave e a hiperglicemia crônica podem explicar, mas não completamente essas alterações. O DM1 é comumente diagnosticado durante a infância e a adolescência. Esse é um período de rápidas mudanças de desenvolvimento no sistema nervoso central e existe a preocupação de que o cérebro mais jovem talvez seja mais suscetível aos extremos de glicemia (Arbelaez, 2013). Déficits cognitivos têm sido relatados principalmente em adultos que desenvolveram a doença antes dos cinco anos (Ryan, 2006). O desempenho

cognitivo reduzido em pacientes com DM1 pareceu estar associado à presença de complicações microvasculares, à elevação da pressão arterial, mas não à ocorrência de episódios hipoglicêmicos graves (Ryan 2003; Brands, 2005; Perantie, 2008). A neuropatia autonômica e a retinopatia proliferativa foram associadas ao declínio cognitivo (Ryan, 2003).

A hipótese do impacto do DM1 sobre o desenvolvimento cognitivo ainda é baseada, em grande parte, nas inferências extraídas de estudos clínicos e estudos de neuroimagens, limitados devido à intrigante complexidade das imagens encontradas ao longo do tempo e à fisiopatologia da doença (Perantie, 2007; Northam, 2009; Sarac, 2007). Metanálise que examinou a natureza e a magnitude de déficits cognitivos em pacientes com DM1 incluiu 33 estudos com participantes que tinham, na sua maioria, menos de 50 anos de idade (Brands, 2005). Os autores relataram que, de acordo com o domínio da cognição estudado, as pessoas com DM1 demonstraram diferentes magnitudes do efeito de Cohen (d) comparados com os não diabéticos. Os indivíduos com DM1 apresentaram um desempenho significativamente reduzido nos seguintes domínios cognitivos: inteligência ($d = -0,7$), velocidade de processamento de informação ($d = -0,3$), eficiência psicomotora ($d = -0,6$), visual ($d = -0,4$) e atenção ($d = -0,3$), flexibilidade cognitiva ($d = -0,5$) e percepção visual ($d = -0,4$). Outra metanálise, que incluiu dados de 19 estudos em adultos com DM1, descobriu que ocorreu um decréscimo em uma ampla gama de domínios cognitivos após 18 anos de seguimento (Moheet, 2015). No entanto, a magnitude do decréscimo foi maior em crianças diagnosticadas com diabetes com menos de sete anos de idade, em comparação com aqueles com início mais tardio. As principais conclusões desse estudo referem-se à contribuição relativa de diferentes variáveis da doença, como duração do diabetes, níveis de controle glicêmico e desenvolvimento de complicações microvasculares e possível influência de comorbidades. Outros estudos sobre disfunção cognitiva nos pacientes com DM1 foram o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e seu seguimento, o *Epidemiology of Diabetes Interventions Complications* (EDIC), estudos longitudinais que submeteram seus pacientes a uma bateria abrangente de testes cognitivos no início do estudo (com média de idade de 27 anos) e 18 anos mais tarde (Moheet, 2015). Os resultados demonstraram que pacientes com pior controle metabólico, ou seja, com valores de hemoglobina glicada maiores que 8,8%, apresentaram declínios moderados na velocidade motora e na eficiência psicomotora em relação àqueles com melhor controle, com hemoglobina glicada menor que 7,4% (Jacobson, 2007). A frequência de hipoglicemia grave não foi associada ao declínio em qualquer domínio cognitivo nessa população. Numa subanálise da coorte do DCCT, na qual apenas os participantes que estavam entre 13 e 19 anos foram incluídos, os autores novamente relataram que a hipoglicemia grave não foi associada com o

declínio cognitivo e os valores de hemoglobina glicada mais elevados foram relacionados à diminuição no domínio da eficiência psicomotora e mental. Resultados semelhantes foram observados em um estudo de intervenção em diabéticos na cidade de Estocolmo (Reichard, 1996): 43 pacientes com DM1 randomizados para tratamento intensificado e 48 pacientes randomizados para tratamento padrão foram acompanhados por dez anos. As complicações vasculares, os efeitos colaterais do tratamento e o bem-estar foram estudados. Os resultados já demonstraram, naquela época, que a intensificação do tratamento com insulina levava à redução de complicações em longo prazo, sem causar efeitos colaterais indevidos. A função cognitiva após aquele período foi semelhante nos dois grupos de tratamento e não se relacionou com o número de episódios de hipoglicemia grave. Em outro estudo prospectivo, após sete anos de acompanhamento, os adultos com DM1, com idade média de 34 anos à inclusão, apresentaram quedas significativas em medidas de eficiência psicomotora em comparação com controles não diabéticos (Ryan, 2003). Não foram observadas diferenças nos domínios de aprendizagem, memória ou tarefas de resolução de problemas.

2.5.3 Estudos em diabetes tipo 2

O diabetes *mellitus* tipo 2 tem sido associado a deficiências cognitivas e ao maior risco de desenvolvimento de demência vascular (Duron, 2008) e doença de Alzheimer (Biessels, 2006). A disfunção cognitiva em pacientes com DM2 pode resultar da interação entre anormalidades metabólicas intrínsecas ao diabetes, como hiperglicemia e hiperinsulinemia, além das complicações micro e macrovasculares, hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e depressão, que são muito relacionadas à doença (Strachan, 1997). Descreveu-se, em pessoas com DM2, a perda de volume cerebral, principalmente nas regiões do hipocampo, tálamo e área cerebelar (Roberts, 2014). No entanto, os mecanismos precisos envolvidos no desenvolvimento das doenças degenerativas em pacientes com diabetes ainda não são totalmente compreendidos (Macklin, 2017). A Ressonância Nuclear Magnética desses pacientes mostrou atrofia cerebral e lesões vasculares, sugerindo uma fisiopatologia mista, ou seja, vascular e neurodegenerativa (Manschot, 2007).

O DM2 está associado a déficits cognitivos leves a moderados, principalmente nos domínios da memória, velocidade psicomotora e função executiva (Avadhani, 2015). Estudos longitudinais e transversais demonstraram claramente a associação entre diabetes e CCL moderado no DM2 (Palta, 2014). Metanálise sobre a natureza e a magnitude de déficits cognitivos em DM2 foi realizada para determinar a magnitude do efeito de Cohen (d) da disfunção cognitiva nos diabéticos em relação aos não diabéticos. Na análise de 24 estudos, um total de 26.137 pacientes ($n = 3351$ com diabetes) preencheram os critérios de inclusão. Os domínios estudados foram memória verbal (15 estudos, $n = 4.608$; $d = -0,28$), memória visual (6 estudos, $n = 1.754$; $d = -0,26$), atenção e concentração (14 estudos, $n = 23.143$; $d = 0,19$), velocidade de processamento (16 estudos, $n = 3076$; $d = -0,33$), função executiva (12 estudos, $n = 1.784$; $d = -0,33$) e função motora (3 estudos, $n = 2.374$; $d = -0,36$). Os seguintes testes demonstraram os decréscimos de desempenho mais notáveis em amostras de pacientes com diabetes: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (imediate) ($d = -0,40$), trilhas B ($d = -0,39$), Trilhas A ($d = -0,34$) e Stroop Parte I ($d = -0,28$) (Palta, 2014).

Indivíduos de 43 a 70 anos de idade com DM2 apresentaram maior declínio na função cognitiva do que indivíduos sem diabetes, no seguimento de cinco anos da coorte holandesa Doetinchem Cohort Study (Nooyens, 2010). Uma recente metanálise de estudos epidemiológicos mostra que o risco relativo de disfunção cognitiva global foi maior em pessoas com diabetes. O diabetes foi associado com a piora significativa do desempenho cognitivo em um ou mais domínios cognitivos em 13 dos 20 estudos transversais e em cinco dos sete estudos longitudinais incluídos nessa metanálise. Segundo Berg e colaboradores, a associação entre diabetes e cognição diferiu entre os domínios. A velocidade de processamento foi significativamente afetada em 63% dos estudos que avaliaram esse domínio; a atenção, em 50%; a memória, em 44%; a flexibilidade cognitiva, em 38%; a linguagem, em 33% e a inteligência geral em 31% (Berg, 2009).

Há relatos de que o déficit cognitivo em pacientes com diabetes apresenta maior comprometimento das funções executivas do que comprometimento amnésico (Stoeckel, 2016). Para esses pacientes, as funções executivas são particularmente importantes, pois envolvem comportamentos, como resolução de problemas, julgamento e mudanças de hábitos. Todos eles são importantes quando se pede aos pacientes que realizem tarefas complexas, como combinar a dose de insulina com o teor de carboidratos, prever o impacto da atividade física na glicemia ou mesmo reconhecer e tratar a hipoglicemia e hiperglicemia adequadamente (Munshi, 2017). Em geral, um paciente com disfunção executiva tem preservada a memória de trabalho

e é capaz de lembrar as instruções dadas pelo médico. No entanto, é difícil para ele parar com comportamentos antigos e recomeçar um novo. Assim, o comportamento em um paciente com disfunção executiva pode ser mal interpretado como "descumprimento" ou "má adesão" quando há mudanças nas prescrições, impedindo realmente de serem integradas na prática do dia a dia (Hewitt, 2011).

Há também crescente evidência que mostra que, na população idosa, o DM2 aumenta o risco de demência (Moheet, 2015). Mais recentemente, uma análise retrospectiva de 12 anos, numa coorte de indivíduos com DM2, o pior controle glicêmico ao longo do tempo se associou à piora da função cognitiva na terceira idade, apesar de uma tendência de melhora cognitiva quando o controle glicêmico era intensificado (Ravona, 2014). Isso é consistente com a evidência de efeitos prejudiciais do diabetes na meia-idade sobre o risco de comprometimento cognitivo no fim da vida (Winkler, 2014), sugerindo, portanto, que danos irreversíveis provocados pela hiperglicemia podem ocorrer e predispor as pessoas à disfunção cognitiva (Feinkohl, 2015; Xu, 2009).

Os participantes com diabetes mal controlado ($HbA1c \geq 7.0\%$) tiveram um declínio maior em comparação às pessoas cujo diabetes era controlado. Naqueles com maior duração do diabetes, também houve associação com o declínio cognitivo na terceira idade (Biessels, 2006). Esses resultados sugerem que a prevenção do diabetes e o controle glicêmico na meiaidade podem proteger contra o declínio cognitivo do fim da vida (Rawlings, 2014). Entretanto, no ensaio clínico randomizado *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes–Memory in Diabetes* (ACCORD-MIND), demonstrou-se que o controle glicêmico rigoroso em diabéticos idosos com alto risco cardiovascular não alterou o declínio cognitivo (Launer, 2011). Alguns têm postulado que a falta de benefício nesse estudo pode ter ocorrido devido à idade avançada dos participantes (média de 63 anos), em um período de tratamento curto (3,3 anos). Além disso, houve maior frequência de episódios de hipoglicemia em comparação ao braço controle (Herzog, 2011; Punthakee, 2012).

É provável que as complicações microvasculares do diabetes em grande parte contribuam para o desenvolvimento de anormalidades funcionais cerebrais, que possivelmente precedem o declínio cognitivo observado no DM2. O funcionamento cognitivo depende de redes cerebrais intactas que podem ser avaliadas com técnicas de ressonância magnética funcional (fMRI). Sabe-se que o desempenho cognitivo é mediado por múltiplos circuitos cerebrais interativos e suas conexões. A integridade desse circuito pode ser inferida a partir do grau de "conectividade

funcional”, que é baseado no conceito de que intercorrelações entre grupos de atividade neural, registradas em diferentes regiões do cérebro, refletem a troca de informações (conectividade funcional) entre essas regiões (Lee, 2003). De fato, quando os diabéticos com ou sem microangiopatia foram comparados aos controles não diabéticos, as reduções de conectividade funcional foram observadas apenas em pacientes com microangiopatia (Van Duinkerken, 2012). Além disso, a retinopatia diabética, que pode ser considerada marcador da doença microvascular, é considerada um fator de risco independente para o declínio cognitivo em pacientes com diabetes (Ryan, 2003).

A resistência à insulina cerebral pode se desenvolver em paralelo ao DM2, através de uma série de mecanismos comuns ou simultâneos, envolvendo fatores ambientais e predisposição genética (Yarchoan, 2014). O DM2 e a síndrome metabólica podem promover alterações da cognição por meio de alterações no Sistema Nervoso Central, tais como a inflamação crônica, alteração da sinalização cerebral da insulina e hiperinsulinemia, doença microvascular, estresse oxidativo e produtos de glicação avançada (AGEs) (De la Monte, 2008; Stoeckel, 2016). Em perspectiva recente está a disfunção central da insulina ligada à sinalização do IGF-1, o que poderia alterar a dopamina, funções celulares da astróglia e das células endoteliais que regulam, além da barreira hemato-encefálica, funções mitocondriais e do metabolismo da proteína Tau, como previamente citado (Stoecker, 2016). Alguns dados preliminares sugerem melhora em curto prazo da função cognitiva em pacientes com DM2, tratados com insulina intranasal através do impacto na vasodilatação cerebral anterior. Pesquisas adicionais são necessárias para entender essa área mais claramente, de modo que uma abordagem direcionada possa ser desenvolvida para pacientes em risco de disfunção cognitiva (Avgerinos, 2018). Os estudos sobre a associação entre diabetes, resistência à insulina e disfunção cognitiva são focados em como as alterações do metabolismo periférico afetam as funções cerebrais. Entretanto, há a hipótese de que a relação entre disfunção metabólica e cognitiva seja bidirecional. Alterações patológicas cerebrais podem preceder a disfunção cognitiva em muitos anos. Assim, é plausível que o comprometimento do hipotálamo relacionado às alterações do metabolismo glicêmico possa alterar as funções homeostáticas que regulam o balanço energético e o metabolismo periférico

(Stoecker, 2016) (Figura 6)

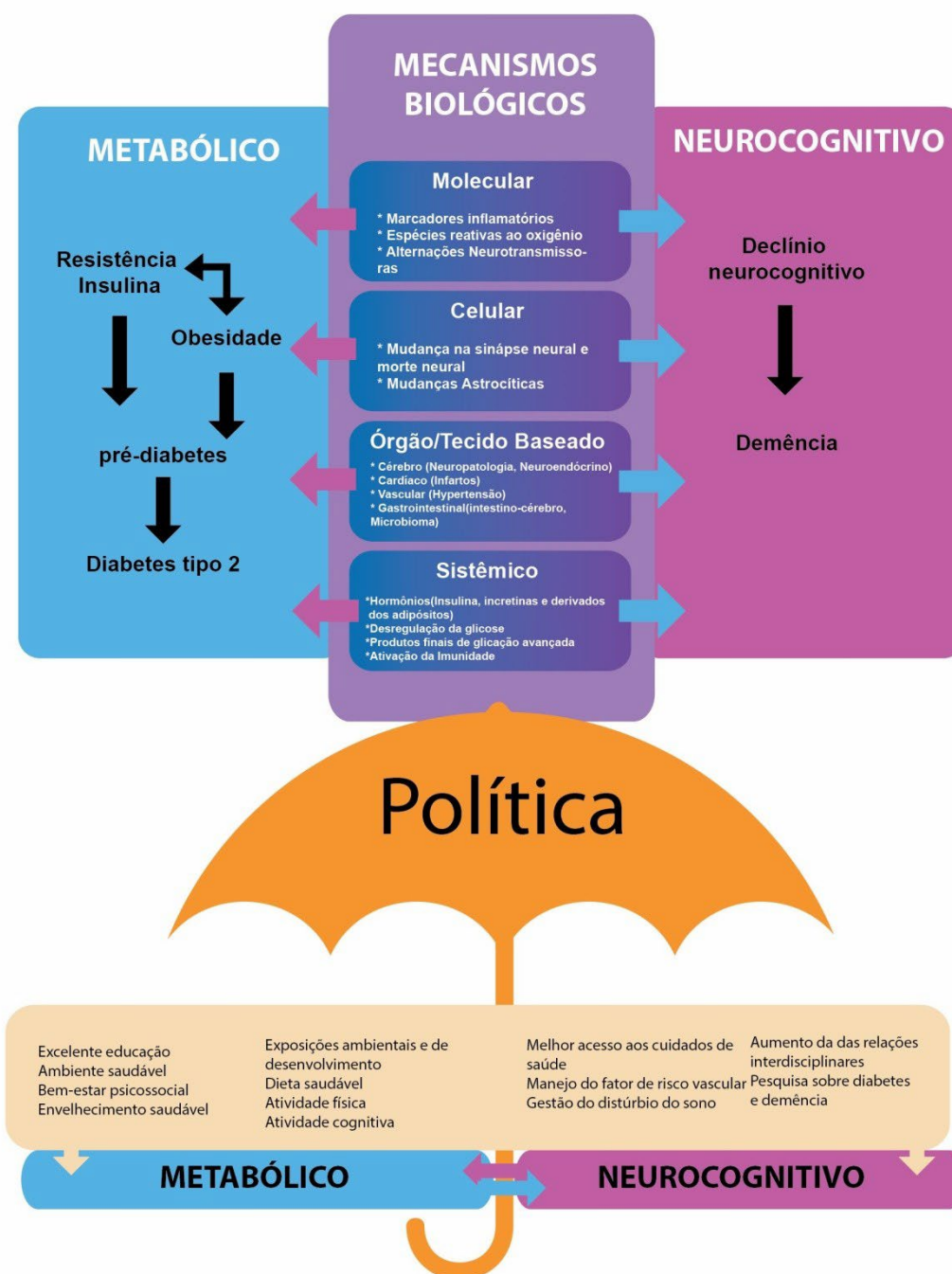


Figura 6 Disfunção metabólica e cognitiva (modificado de Stoeckel, 2016)

3 - JUSTIFICATIVA

Nas últimas décadas, houve um avanço, tanto no conhecimento das disfunções metabólicas, quanto nas pesquisas relacionadas à neurociência, proporcionando uma importante contribuição na lacuna do conhecimento sobre o detalhamento de diversos aspectos metabólicos e cerebrais. Esse progresso abriu novos horizontes, tanto para a medicina diagnóstica, quanto para a área de pesquisa.

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) é um estudo multicêntrico, com 15.105 participantes, o maior já desenvolvido na área de epidemiologia na América Latina e pioneiro em pesquisas sobre doenças crônicas, como diabetes e doenças cardiovasculares e seus fatores de risco na população brasileira. Este estudo tem por objetivo avaliar se a presença de marcadores de adiposidade, resistência insulínica, intolerância à glicose e diabetes *mellitus* se associam ao desempenho cognitivo nessa população. Sabemos que a associação dessas comorbidades pode influenciar significativamente o bem-estar desses indivíduos.

A nossa hipótese é de que existe associação entre marcadores de adiposidade, resistência insulínica, intolerância à glicose, diabetes *mellitus* e desempenho cognitivo nessa população. A relevância do estudo merece destaque, considerando as crescentes taxas de incidência de indivíduos com obesidade, diabetes e comprometimento cognitivo. O controle do peso e do diabetes são potencialmente modificáveis e podem ser importantes instrumentos para reduzir o declínio cognitivo, melhorando, dessa forma, o manejo dessas doenças.

As potenciais associações encontradas neste estudo podem gerar aplicabilidade clínica para população brasileira, que apresenta grande prevalência de obesidade e diabetes. O primor na avaliação dessa coorte, com rigorosa alocação, aferição, estruturação e seu delineamento nos proporciona confiabilidade nas associações estudadas.

4 - OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo geral:

1 - Investigar a associação entre marcadores de adiposidade, resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes *mellitus* e desempenho cognitivo na população da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA- Brasil (2008-2010).

Este estudo tem como objetivos específicos:

- 1- Investigar se há associação entre diabetes *mellitus* e desempenho cognitivo, independentemente da presença de variáveis de confusão, na população da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA- Brasil.
- 2- Investigar se há associação entre marcadores de adiposidade geral (índice de massa corporal) e central (circunferência abdominal) e desempenho cognitivo, independentemente da presença de variáveis de confusão, na população adulta e de meia-idade sem diabetes na linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA- Brasil.
- 3- Investigar se há associação entre marcadores de resistência à insulina (insulina de jejum e HOMA IR), intolerância à glicose (pelo teste oral de tolerância à glicose e hemoglobina glicada) e desempenho cognitivo, independentemente da presença de variáveis de confusão, na população adulta e de meia-idade, sem diabetes na linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA- Brasil.

Referências

1. Abner EL, Kryscio RJ, Schmitt FA, et al (2017). Outcomes after diagnosis of mild cognitive impairment in a large autopsy series. *Ann Neurol.* 8:549-559.
2. Abner EL, Nelson PT, Kryscio RJ, et al.(2016). Diabetes is associated with cerebrovascular but not Alzheimer's disease neuropathology. *Alzheimers Dement.* 12: 882–889.
3. ADA- American Diabetes Association. American Diabetes Association (ADA) (2017) Standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care.* 39 (Supl. 1): S81-S85
4. ADA- American Diabetes Association. American Diabetes Association (ADA) (2012) Consensus Standards of Medical Care in Diabetes—2012. *Diabetes Care* January. 35:S11-S63
5. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al.(2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*7:270-279
6. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al.(2009) Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.*120(16):1640-5.
7. Alhurani RE, Vassilaki M, Aakre JA, Mielke MM et al. (2016) Decline in Weight and Incident Mild Cognitive Impairment: Mayo Clinic Study of Aging. *JAMA Neurol.* 73 (4): 439-46.
8. Amieva H, Mokri H, Le Goff M, Meillon C, Jacqmin-Gadda H et al (2014) Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain.*137 (Pt 4): 1167-75
9. APA. DSM-V-TR (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Edition, Text Revision ed. American Psychiatric Association; Washington, DC
10. Arbelaez AM, Semenkovich K, Hershey T.(2013) Glycemic extremes in youth with T1DM: the structural and functional integrity of the developing brain. *Pediatric Diabetes.*14:541–553.
11. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL et al. (2018) Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nature Reviews Neurology.*14(3):168-181
12. Au B, Dale-McGrath S, Tierney MC. (2016) Sex differences in the prevalence and incidence of mild cognitive impairment: A meta-analysis. *Aging Res Rev.* 19: S1568-1637
13. Avadhani R, Fowler k, Barbato C, Thomas S, Wong W, Paul C, Aksakal M. et al (2015) Glycemia and cognitivefunction in metabolic syndrome and coronary heart disease. *Am j med.* 128(1):46-55
14. Avgerinos KI, Kalaitzidis G, Malli A. et al (2018) Intranasal insulin in Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment: a systematic review. *J Neurol.*2:1-14.
15. Ballatore C, Lee VMY, Trojanowski, JQ. (2007) Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nat. Rev. Neurosci.*8: 663–672
16. Barkin SL, Reinert KR et al (2013) The relationship between executive function and obesity in children and adolescents: a systematic literature review. *J. Obes.*2013: 820956
17. Beck IR, Gagneux-Zurbriggen A, Berres M, et al (2012) Comparison of verbal episodic memory measures: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - Neuropsychological Assessment Battery (CERAD-NAB) versus California Verbal Learning Test (CVLT). *Archives of Clinical Neuropsychology.* 27(5): 510-519.
18. Bennett S, Grant MM, Aldred S.(2009) Oxidative stress in vascular dementia and Alzheimer's disease: a common pathology. *J. Alzheimer's Disease.*17: 245–257.

19. Berg EVD, Kloppenborg RP, Kessels RPC, Kappelle LJ, Biessels GJ. (2009) Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition *Biochimica et Biophysica Acta*. 1792: 470–481
20. Berger K, Ajani UA, Kase CS, et al.(1999) Light-to-moderate alcohol consumption and risk of stroke among US male physicians. *N Engl J Med* 341: 1557–64
21. Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR.(2001) Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr*. 59:532-536
22. Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y.(2008) Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 9:204–218.
23. Biessels GJ, Reagan LP.(2015) Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction. *Nat. Rev. Neurosci*. 16: 660–671,
24. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P.(2006) Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*.5(1):64–74.
25. Bischof J, Busse A, Angermeyer MC.(2002) Mild cognitive impairment--a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatr Scand* 106:403-2014.
26. Bourassa K, Sbarra DA. (2017) Body mass and cognitive decline are indirectly associated via inflammation among aging adults. *Brain, Behavior, and Immunity*. 60:63-73.
27. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, et al.(2005) The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care*.28:726–735.
28. Bray GA.(2007) *The Battle of the Bulge: A History of Obesity Research*, Dorrance, Pittsburgh
29. Brookes RL, Hannesdottir K,et al (2012). Brief Memory and Executive Test: evaluation of a new screening test for cognitive impairment due to small vessel disease. *Age Ageing*. 41: 212–8
30. Buzsaki G. et al (2002) The oscillations in the hippocampus. *Neuron* 33: 325–340.
31. Caracciolo B, Palmer K, Monastero R, et al (2008) Occurrence of cognitive impairment and dementia in the community: a 9-year-long prospective study. *Neurologia*.70: 1778- 1785
32. Caramelli P. *Neurologia cognitiva e do comportamento*. 1.ed: Rio de Janeiro: Revinter; 2012 .P.34
33. Caramelli P, Carthery-Goulart MT, Porto CS, Charchat-Fichman H, Nitrini R (2007) Category fluency as a screening test for Alzheimer disease in illiterate and literate patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*.21(1):65-7
34. Cassani AFC, Balthazar MLF *Neurologia cognitiva e do envelhecimento do conhecimento básico a abordagem clínica*. 1.ed: São Paulo: Omnifarma. 2016; P.1-13.
35. Chatterjee S, Peters SA, Woodward M et al(2016) Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care*.39:300–307
36. Chaves MLF, Godinho CC, Porto CS, et al. (2011) Doença de Alzheimer.Avaliação cognitiva, comportamental e funcional. *Dement Neuropsychol*.5 (Suppl 1):21-33
37. Cholerton B, Baker LD, Craft S. (2013) Insulin, cognition, dementia. *Eur J Pharmacol*. 719: 170–17.
38. Cohen J: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*.2 ed: New York; Lawrence Erlbaum Associates.1988; P 19-66.

39. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G .(2015) Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 172:323–
40. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME, et al.(2009) 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* 32:221–6
41. Cummings JL et al (1995). Anatomic and behavioral aspects of frontalsubcortical circuits. Structure and functions of the human prefrontal cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 769: 1–13
42. Daffner KR, Gale AS, Barrett AM, Boeve BF, Chatterjee A, Coslett HB, et al. (2015) Improving clinical cognitive testing. *Neurology*.85:910-8.
43. Das SK, Bose P, Biswas A, et al. (2007) An epidemiologic study of mild cognitive impairment in Kolkata, India. *Neurology* 68:2019-2026
44. DeFronzo RA, Hendler R, Simonson D. (1982) Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 31:795-801.
45. De la Monte SM, Wands JR.(2008) Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol*. 2:1101–1113
46. Dichgans M, Leys D (2017) "Vascular cognitive impairment" *Circulation research*.120: 573591.
47. Duron E, Hanon O.(2008) Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag* 4:363–381
48. Duvernoy H.(1999) The human brain.Wien: Spring-Werlag
49. Ebbinghaus H. Remembering Ebbinghaus A (1985) Review of Memory: A Contribution to Experimental Psychology Contemporary Psychology: A Journal of Reviews.Vol. 30, No. 7, 519–523
50. Eldar-Finkelman H, Krebs EG. (1997) Phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by glycogen synthase kinase 3 impairs insulin action. *Proc Natl Acad Sci*.
51. Ekblad LL, Rinne JL, Puukka P, Laine H, Ahtiluoto S,Sulkava R, Viitanen M, Jula A(2017) Insulin Resistance Predicts Cognitive Decline: An 11-Year Follow-up of a Nationally Representative Adult Population Sample *Diabetes Care* Jun.40 (6) 751-758.
52. Espeland MA, Gu L, Masaki KH, et al. (2005) Association between reported alcohol intake and cognition: results from the Women's Health Initiative Memory Study. *Am J Epidemiol* 161:228–238
53. Feinkohl I, Price JF, Strachan MWJ, Frier BM.(2015) The impact of diabetes on cognitive decline: potential vascular, metabolic, and psychosocial risk factors *Alzheimer's Research & Therapy* 7:46
54. Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ, Jacobson MW, Dale AM (2009). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Behav Neurol* 21: 3–12.
55. Ferrannini E, DeFronzo R.(1991) Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. In: *Diabetes Care*. 14: 173-94
56. Frisardi V, Solfrizzi V, Capurso C, Imbimbo BP, Vendemiale G, Seripa D, Pilotto A, Panza F.(2010) Is insulin resistant brain state a central feature of the metabolic-cognitive syndrome? *J Alzheimer Dis*21: 57-63
57. GalimotoRM, AloscoML, Spitznagel MB et al (2013) Cognitive reserve preserves cognitive function in obese individuals. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 20(6):68499.
58. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST.(2004) Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study.. *Neurology* 63: 115-21
59. García-Ptacek S, Faxén-Irving G, Cermáková P, Eriksdotter M, Religa D.(2014) Body mass index in dementia *Eur J Clin Nutr*. 68(11):1204-9

60. Gatto N M, Henderson VW, et al (2008) Metabolic Syndrome and Cognitive Function in Healthy MiddleAged and Older Adults without Diabetes. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 15(5): 627–641
61. Geloneze B, Tambascia MA (2006) Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance. In: *Arquivos brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 50: 208-215
62. Glasgow RE, Fisher L, Skaff M, Mullan J, Toobert DJ (2007) Problem solving and diabetes self-management: investigation in a large, multiracial sample. *Diabetes Care.* 30: 33-37.
63. Grillo CA, Piroli GG, Lawrence RC, Wrighten SA, Green AJ, Wilson SP, Sakai RR, Kelly SJ, Wilson MA, Mott DD, Reagan LP.(2015) Hippocampal Insulin Resistance Impairs Spatial Learning and Synaptic Plasticity. *Diabetes* 64(11): 3927-3936
64. Gralle, M. (2017) The neuronal insulin receptor in its environment. *J. Neurochem.*140: 359–367.
65. Guillozet AL, Weintraub S, Mash DC, Mesulam MM.(2003) Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 60:729.
66. Gunstad J, Paul RH, Cohen RA, Tate DF, Spitznagel MB, Gordon E. (2017) Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults. *Compr. Psychiatry* 48: 57–61.
67. Gustafson D (2008). A life course of adiposity and dementia. *Eur J Pharmacol* 585:163–75.
68. Gunstad J, Lhotsky A, Wendell CR, Ferrucci L, Zonderman AB.(2010) Longitudinal Examination of Obesity and Cognitive Function: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neuroepidemiology.*34:222-229
69. Hallschmid M, Higgs S, Thienel M, Ott V, Lehnert H. (2012) Postprandial administration of intranasal insulin intensifies satiety and reduces intake of palatable snacks in women. *Diabetes* 61:782–789
70. Hasselmo ME. (2005) What is the function of hippocampal theta rhythm? Linking behavioral. Data to phasic properties of field potential and unit recording data. *Hippocampus.* 936–949.
71. Heni M, Kullmann S, Ketterer C, Guthoff M, Linder K, Wagner R, Stingl KT, Veit R, Staiger H, Häring HU, Preissl H, Fritsche A.(2012) Nasal insulin changes peripheral insulin sensitivity simultaneously with altered activity in homeostatic and reward-related human brain regions. *Diabetologia.*55: 1773–1782.
72. Heni M, Wagner R, Kullmann S, Veit R, Mat Husin H, Linder K, Benkendorff C, Peter A, Stefan N, Häring HU, Preissl H, Fritsche A.(2014)Central insulin administration improves wholebody insulin sensitivity via hypothalamus and parasympathetic outputs in men. *Diabetes* 63: 4083– 4088
73. Heni M, Kullmann S, Preissl H, Fritsche A, Häring H-U.(2015) Impaired insulin action in the human brain: causes and metabolic consequences. *Nat Rev Endocrinol* 11:701–711
74. Heni M, Kullmann S, Gancheva S Wagner R, Roden M, Peter A, Stefan N, Häring HU, Preissl, Häring U H, Fritsche (2017) A hypothalamic and striatal insulin action suppresses endogenous glucose production and may stimulate glucose uptake during hyperinsulinemia in lean but not in overweight men diabetes.66:1797-1806
75. Hodges JR: *Cognitive assessment for clinicians.*2nd ed. New York; Oxford University Press; 2007; P 1-6.
76. Herzog RI, Sherwin RS (2011) Diabetes. Can tight glycemic control in diabetes benefit cognition? *Nat Rev Neurol.*8 (3): 124-6
77. Hewitt J, Smeeth L, Chaturvedi N, Bulpitt CJ, Fletcher AE. (2011) Self management and patient understanding of diabetes in the older person. *Diabet Med*
78. Hye A, Riddoch-Contreras J, Baird AL, et al (2014) Plasma proteins predict conversion to dementia from prodromal disease. *Alzheimers Dement* 10
79. IadecolaC, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, Gulati M, Kamel H, Knopman DS,Launer LJ, Saczynski JS, Seshadri S, Zeki A HA.(2016) Impact of hypertension on

cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 68: 67–94

80. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. (2002) Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.57: 772–777.

81. Ihle A, Mons U, Perna L, Oris M, et al (2016).The Relation of Obesity to Performance in Verbal Abilities, Processing Speed, and Cognitive Flexibility in Old Age: The Role of Cognitive Reserve.*Dement Geriatr Cogn Disord* 42:117-126

82. Jacobson A, Musen G, Ryan C, et al. (2007) Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*. 356:1842–52

83. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al.(2013) AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 129:S10

84. Jorm AF. (2001) History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust N Z J Psychiatry*.35:776-781

85. Kanaya AM, Lindquist K, Harris TB, Launer L, Rosano C, Satterfield S, Yaffe K. (2009) Total and regional adiposity and cognitive change in older adults: the Health, Aging and Body Composition (ABC) Study. *Arch Neurol* 66:329–35

86. Kandel ER, Siegelbaum SA (2013) *Principles of neural science*. New York: 5ed McGraw Hill. 65: 1256-1272.

87. Kim B, Sullivan KA, Backus C, Feldman EL.(2011) Cortical neurons develop insulin resistance and blunted AKT signaling: a potential mechanism contributing to enhanced ischemic injury in diabetes. *Antioxid Redox Signal* 14:1829–1839

88. Kim B, Feldman EL.(2015) Insulin resistance as a key link for the increased risk of cognitive impairment in the metabolic syndrome. *Review Exp Mol Med*. 13: 47-149.

89. King GL, Park K. Li Q.(2016) Selective insulin resistance and the development of cardiovascular diseases in diabetes: the Edwin Bierman Award lecture. *Diabetes*. 65: 1462–1471.

90. Knopman DS, Mosley TH, Catellier DJ, Coker LH, (2009) The Atherosclerosis Risk in Communities Study Brain MRI Study. Fourteen-year longitudinal study of vascular risk factors, APOE genotype, and cognition: the ARIC MRI Study. *Alzheimers Dement*.5:207–214

91. Krell-Roesch J, Vemuri P, Pink A, Roberts RO, Stokin GB, Mielke MM, Christianson TJH, Knopman DS, Petersen RC, Kremers WK, Geda YE. (2017) Association Between Mentally Stimulating Activities in Late Life and the Outcome of Incident Mild Cognitive Impairment, With an Analysis of the APOE ε4 Genotype. *JAMA Neurol*. 74(3):332-338.

92. Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, Fritsche A, Preissl H, Häring HU.(2016) Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiol Rev*.96: 1169–1209.

93. Kumar R, Jorm AF, Parslow RA, Sachdev PS (2006). Depression in mild cognitive impairment in a community sample of individuals 60-64 years old. *Int Psychogeriatr* 18:471.

94. Kuo HK, Jones RN, Milberg WP, Tennstedt S, Talbot L, Morris JN, Lipsitz LA. (2006) Cognitive function in normal-weight, overweight, and obese older adults: an analysis of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cohort. *J. Am. Geriatr. Soc*.54:97–103.

95. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, et al.(2011) Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol*.10 (11): 969-77

96. Lee L, Harrison LM, Mechelli A.(2003) A report of the functional connectivity workshop, Dusseldorf Neuroimage 19:457–465

97. Lezak MD. (1995) *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press

98. Li W, Huang E, Gao S (2017) Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 57(1):29-36.
99. Lobo E, Dufouil C, Marcos G, et al.(2010) Is there an association between low-to-moderate alcohol consumption and risk of cognitive decline? *Am J Epidemiol* 172:708–16
100. Lopez OL, Becker JT, Chang YF, et al.(2012) Incidence of mild cognitive impairment in the Pittsburgh Cardiovascular Health Study-Cognition Study. *Neurology* 79:1599-606
101. Loring DW. (1999) *INS dictionary of neuropsychology*. New York: Oxford University Press
102. Lu F-P, Lin K-P, Kuo H-K.(2009) Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 4: 4144
103. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, et al.(2007) Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 64:570.
104. Luchsinger JA, Patel B, Tang M-X, Schupf N, Mayeux R.(2007) Measures of adiposity and dementia risk in the elderly. *Arch Neurol* 64:392–398.
105. Luria AR.(1984) *Fundamentos de neuropsicologia*. São Paulo: Ed. Da Universidade de São Paulo
106. Macklin L, Griffith CM, Cai Y, Rose GM, Yan XX, Patrylo PR.(2017) Glucose tolerance and insulin sensitivity are impaired in APP/PS1 transgenic mice prior to amyloid plaque pathogenesis and cognitive decline . *Experimental Gerontology* 88: 9–18
107. Maharani A, Tampubolon G.(2016) National Economic Development Status May Affect the Association between Central Adiposity and Cognition in Older Adults. *Ginsberg SD, ed. PLoS ONE.* 11(2): e0148406.
108. Makimattila S, Malmberg-Ceder K, Hakkinen AM, Vuori K, Salonen O, Summanen P, Yke-Jarvinen H, Kaste M, Heikkinen S, Lundbom N, Roine RO(2004) Brain metabolic alterations in patients type 1 diabetes hyperglycemia-induced injury *J Cereb Blood Flow Metab* 24:1393-1399.
109. Manly JJ, Bell-McGinty S, Tang MX, et al (2005) Implementing diagnostic criteria and estimating frequency of mild cognitive impairment in an urban community. *Arch Neurol* 62: 1739
110. Manschot SM, Biessels GJ, de Valk H, et al. (2007) Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients type 2 diabetes. *Diabetologia*50:2388-2397
111. Matioli, Maria Nires Pimentel dos Santos. (2016) Associação entre diabetes mellitus e demência: estudo neuropatológico Tese doutorado. Faculdade de Medicina-USP
112. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.(1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Dialetologia.* 28: 412-9
113. Mesulam MM. (2000) *Principles of behavioral and cognitive neurology*. 2. ed. New York: Oxford University Press
114. Mielke, J. G., Taghibiglou, C. & Wang, Y. T.(2006) Endogenous insulin signaling protects cultured neurons from oxygen-glucose deprivation-induced cell death. *Neuroscience.*143:165–173.
115. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. (2015) Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci.*1353: 60 –71.
116. Munshi MN. (2017) Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care* 40:461–467.
117. Muntoni S, Muntoni S. (2011) Insulin resistance: pathophysiology and rationale for treatment. *Ann Nutr Metab.* 58: 25-36.

118. Musen G, Jacobson AM, Ryan CM, Cleary PA, Waberski BH, Weinger K, Dahms W, Bayless M, Silvers N, Harth J, White N(2008) Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*.31:1933–1938.
119. Napoli N, Shah K, Waters DL, Sinacore DR, Qualls C, Villareal DT (2014) Effect of weight loss, exercise, or both on cognition and quality of life in obese older adults *Am J Clin Nutr* 100:189–98.
120. Nepal B, Brown LJ, Anstey KJ. (2014) Rising midlife obesity will worsen future prevalence of dementia. *PLoS One* 9:1–5.
121. Neto AS, Nitrini R.(2016) *Neurologia cognitiva e do envelhecimento do conhecimento básico a abordagem clínica*. 1.ed: São Paulo: Omnifarma.P.43-47.
122. Ng TP, Feng L, Nyunt MS, Feng L, Gao Q, Lim ML, Collinson SL, Chong MS, Lim WS, Lee TS, Yap P, Yap KB (2016) Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia: Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. *JAMA Neurol*.73(4):456-63.
123. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, et al.(2005) Diagnosis of Alzheimer’s disease in Brazil: diagnostic criteria and auxiliary tests. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr*.63:713-9.
124. Nooyens ACJ, Baan CA, Spijkerman AMW, Verschuren WMM. (2010) Type 2 Diabetes and Cognitive Decline in Middle-Aged Men and Women: The Doetinchem Cohort Study. *Diabetes Care*. 33(9):1964–1969.
125. Northam E, Rankins D, Lin A, et al.(2009) Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care*.32:445–50.
126. Northoff G, Heinzel A, de Greck M, Bermpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J. (2006) Self-referential processing in our brain — a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage*. 31:440-57.
127. Okamoto IH, Tanuri CC.(2016) *Neurologia cognitiva e do envelhecimento do conhecimento básico a abordagem clínica*. 1.ed: São Paulo: Omnifarma: P.133-138.
128. Okereke O, Hankinson SE, Hu FB, Grodstein F (2005) Plasma C peptide level and cognitive function among older women without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 165:1651–1656.
129. Page KA, Chan O, Arora J, Belfort-Deaguiar R, Dzuira J, Roehmholdt B, Cline GW, Naik S, Sinha R, Constable RT, Sherwin RS. (2013) Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways.*JAMA*. 309: 63–70.
130. Palta P, Schneider ALC, Biessels GJ, et al.(2014) Magnitude of Cognitive Dysfunction in Adults with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Six Cognitive Domains and the Most Frequently Reported Neuropsychological Tests Within Domains. *Journal of the International Neuropsychological Society*.20:278–291.
131. Pedditizi, E., Peters, R., Beckett, N.(2016)The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age Ageing* 45:14–21.
132. Perantie DC, Lim A, Wu J, et al.(2008) Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*. 9: 87–95.
133. Perantie DC, Wu J, Koller JM, Lim A, Warren SL, Black KJ, Sadler M, White NH, Hershey T (2007)Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 30: 2331–2337.
134. Peters R, Peters J, Warner J, Beckett N, Bulpitt C.(2008) Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing*. 37(5): 505–512.

135. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E.(1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56: 303–8.
136. Petersen RC. (2016) Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn)*.22 (2 Dementia):404–18. Review.
137. Pi-Sunyer F, Becker D, Bouchard C (1998) Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. NHLBI Obesity Education Initiative P 1-2
138. Power MC, Tingle JV, Reid RI, Huang J, Sharrett AR, Coresh J, Griswold M, Kantarci K, Jack CR Jr, Knopman D, Gottesman RF, Mosley TH.(2017) Midlife and Late Life Vascular Risk Factors and White Matter Microstructural Integrity: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study *J Am Heart Assoc*.18: 6(5).
139. Prickett C, Brennan L, Stolwyk R.(2015) Examining the relationship between obesity and cognitive function: a systematic literature review. *Obes. Res. Clin. Pract.* 9: 93–113
140. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al.(2012) ACCORD Group of Investigators; ACCORD-MIND Investigators. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care* 35:787–793.
141. Qiu WQ, Walsh DM, Ye Z, et al.(1998) Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid beta-protein by degradation. *J Biol Chem*.273(49):32730–32738.
142. Rabinovici GD, Stephens ML, Possin KL.(2015) Executive dysfunction. *Continuum (Minneapolis, Minn)*.21:646–59.
143. Ravona-Springer R, Heymann A, Schmeidler J, Moshier E, Godbold J, Sano M, et al.(2014) Trajectories in glycemic control over time are associated with cognitive performance in elderly subjects with type 2 diabetes. *PLoS One*. 9, e97384.
144. Rapp SR, Luchsinger JA, Baker LD, Blackburn GL, Hazuda HP, Demos-Mcdermott KE, Jeffery RW, Keller JN, Mc Caffery JM, Pajewski NM, Evans M, Wadden TA, Arnold SE, Espeland MA.(2017) Effect of a Long-Term Intensive Lifestyle Intervention on Cognitive Function: Action for Health in Diabetes Study. *Journal of the American Geriatrics Society*.65:966-972
145. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider AL, Coresh J, Albert M, Couper D, et al. (2014) Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med*. 161:785–93.
146. Reichard P, Pihl M, Rosenqvist U, et al. (1996) Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose level: the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-year follow up. *Diabetologia*. 39:1483–1488.
147. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, et al. (1988) Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment (AAMI) and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Dev Res*.15:101–114.
148. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. (1996) Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? *BMJ* 312: 731–36.
149. Ritchie K, Artero S, Touchon J.(2001) Critérios de classificação para comprometimento cognitivo leve: um estudo de validação baseado na população. *Neurology* 56:37.
150. Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, et al.(2014) Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology* 2014; 82:1132.
151. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al.(2012) The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*78:342.
152. Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, et al.(2014) Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology* 82:1132–1141.
153. Rosenberg L, Palmer JR, Adams Campbell LL, et al.(1999) Obesity and hypertension among college educated black women in the United States. *J Hum Hypertens*.13:237–241

154. Ruitenberg A, Van Swieten JC, Witteman JCM, et al.(2002) Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet*. 359: 281–286.
155. Ryan CM, Geckle MO, Orchard TJ. (2003) Cognitive efficiency declines over time in adults with Type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications. *Diabetologia*. 46: 940–8.
156. Ryan C (2006) Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatr Diabetes*. 7: 289–297.
157. Sabia S, Elbaz A, Britton A, et al.(2014) Alcohol consumption and cognitive decline in early old age. *Neurology*. 82(4):332-339.
158. Salem V, Dhillon WS. (2015) The use of functional MRI to study the endocrinology of appetite. *European Journal of Endocrinology* 173(2): 59-68.
159. Sanz CM, Ruidavets JB, Bongard V, Marquié JC, Hanaire H, Ferrières J, Andrieu S (2013) Relationship between markers of insulin resistance, markers of adiposity, HbA1c, and cognitive functions in a middle-aged population-based sample: the MONA LISA study. *Diabetes Care*. 36(6):1512-21.
160. Sarac K, Akinci A, Alkan A, Aslan M, Baysal T, Ozcan C(2007) Brain metabolite changes on proton magnetic resonance spectroscopy in children with poorly controlled type 1 diabetes. *Neuroradiology* 47:562–565.
161. Sbordone RJ (2000) The executive functions of the brain. In: GrothMarnat, G. (Ed.) *Neuropsychological assessment in clinical practice: A guide to test interpretation and integration*. (pp. 437–456). New York, NY, US: John Wiley & Sons, Inc.
162. Schacter D.L, Wagner AD (2013) *Principles of neural science*. New York: 5ed McGraw Hill. 65:1256-1272.
163. Scheef L, Spottke A, Daerr M, et al.(2012) Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment. *Neurology* 79:1332.
164. Seaquist ER, Damberg GS, Tkac I, Gruetter R.(2001) The effect of insulin on in vivo cerebral glucose concentrations and rates of glucose transport/metabolism in humans. *Diabetes* 50: 2203–2209.
165. Shenkin SD, Starr JM, Deary IJ. (2004) Birth weight and cognitive ability in childhood: a systematic review. *Psychol. Bull.*130: 989–1013
166. Siegelbaum SA, Kandel ER.(2013) *Principles of neural science*. New York: 5ed McGraw Hill. 65: 1256-1272.
167. Siervo M, Arnold R, Wells JCK, Tagliafue A, Colantuoni A, Albanese E, Brayne C, Stephan BCM.(2011) Intentional weight loss in overweight and obese individuals and cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev*12:968–983.
168. Sorte T, Luppa M, Briel S, et al.(2010) Mild cognitive impairment: incidence and risk factors: results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged . *J Am Geriatr Soc* 58: 1903- 1910.
169. Spielman L J, Bahniwal M, Little JP, Walker DG, Klegeris A.(2015) Insulin modulates in vitro secretion of cytokines and cytotoxins by human glial cells. *Curr. Alzheimer Res*. 12:684–693.
170. Stampfer MJ, Kang JH, Chen J, Cherry R, Grodstein F. (2005) Effects of moderate alcohol consumption on cognitive function in women. *N Engl J Med* 352:245–253.
171. Stancampiano R, Carta M, Cocco S, Curreli R, Rossetti ZL, Fadda F.(2004) Biphasic effects of ethanol on acetylcholine release in the rat prefrontal cortex. *Brain Res*. 997(1):128-32.
172. Steffener J, Reuben UMA, Rakitin AC, Popa Y. (2011) Supporting performance in the face of age-related neural changes: testing mechanistic roles of cognitive reserve. *Brain Imaging Behav* Vol. 5 (Pg. 212-21).
173. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R.(1994) Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease, *JAMA* 271: 100410.

174. Stoeckel LE, Arvanitakis Z, Gandy S, Small D, Kahn CR, Alvaro PL, Pawlyk A, Sherwin R, Smith P. (2016) Complex mechanisms linking neurocognitive dysfunction to insulin resistance and other metabolic dysfunction. 2016 REVIEW. *F1000 Research*.5:353
175. Stokin GB, Krell-Roesch J, Petersen RC, Geda YE. (2015) Mild neurocognitive disorder: an old wine in a new bottle. *Harv Rev Psychiatry* 23 (5): 368–7.
176. Stott DJ, Falconer A, Kerr GD, et al. (2008) Does low to moderate alcohol intake protect against cognitive decline in older people? *J Am Geriatr Soc* 56:2217–2224.
177. Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, Frier BM. (1997) Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care* 20: 438–445.
178. Strub R, Black FW. (1993) *The mental status. Examination in neurology*. 3. Ed. Philadelphia: F. A. Davis Company
179. Teixeira AL, Caramelli P. (2012) *Neurologia cognitiva e do comportamento*. Rio de Janeiro: Revinter, 2012.
180. Tolppanen AM, Ngandu T, Kåreholt I, et al. (2014) Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: prospective population-based cohort. *J Alzheimers Dis*.38(1):201209.
181. Tsai AG, Wadden TA. (2013) In the clinic: obesity. *Ann Intern Med* 159:ITC3.
182. Van Boxtel, M.P., Baars, L., Jolles J. (2007) Obesity, blood pressure and cognitive function: a reply to Waldstein and Katzel. *Int. J. Obes*. 31: 1187–1188.
183. Van den Berg E, de Craen AJ, Biessels GJ, Gussekloo J, Westendorp RG. (2006) The impact of diabetes mellitus on cognitive decline in the oldest of the old: a prospective populationbased study. *Diabetologia*. 49: 2015-2023.
184. Van der Heide LP, Kamal A, Artola A, Gispen WH, Ramakers GM (2005). Insulin modulates hippocampal activity-dependent synaptic plasticity in a N-methyl-d-aspartate receptor and phosphatidylinositol-3-kinase-dependent manner. *J. Neurochem*. 94: 1158–1166.
185. Van der Heide LP, Ramakers GM, Smidt M P (2006) Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive. *Prog. Neurobiol*.79: 205–221.
186. Van Duinkerken E, Schoonheim MM, Sanz-Arigita EJ, et al. (2012) Resting-state brain networks in type 1 diabetic patients with and without microangiopathy and their relation to cognitive functions and disease variables. *Diabetes*.61:1814–1821.
187. Vemuri P, Knopman DS, Lesnick TG, Przybelski SA, Mielke MM, Graff-Radford J, Murray ME, Roberts RO, Vassilaki M, Lowe VJ, Machulda MM, Jones DT, Petersen RC, Jack CR. (2017) Evaluation of Amyloid Protective Factors and Alzheimer Disease Neurodegeneration Protective Factors in Elderly Individuals. *JAMA Neurol*.74:718-726
188. Verdile G, Fuller SJ, Martins RN (2015) The role of type 2 diabetes in neurodegeneration. *Neurobiol Dis* 84: 22–38
189. Veronese N, Facchini S, Stubbs B, Luchini C, Solmi M, Manzato E, Sergi G, Maggi S, Cosco T, Fontana L. (2017) Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 72:87-94.
190. VIGITEL BRASIL 2015: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico 1 ed: Brasília; Ministério da Saúde 2015; P48-51
191. Vinkers DJ, Gussekloo J, Stek ML, et al. (2004) temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. *BMJ*.329 (7471): 881.
192. Wagner AD, Schacter DL. (2013) *Principles of neural science*. New York: 5ed McGraw Hill. 65: 1256-1272

193. Wajchenberg BL, Santomauro ATMG, Nery M, Santos RF, Silva MR, Ursich MJM, and Rocha DM.(1999) Resistência à insulina: Métodos diagnósticos e fatores que influenciam a ação da insulina. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*.43:76-85
194. Walker KA, Power MC, Gottesman RF.(2017) Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia: a review. *Curr. Hypertens. Rep.* 19- 24.
195. Werther, G. A. et al. (1987) Localization and characterization of insulin receptors in rat brain and pituitary gland using in vitro autoradiography and computerized densitometry. *Endocrinology*. 121: 1562–1570.
196. West NA , Lirette ST , Cannon VA , Turner ST , Mosley TH Jr , Windham BG (2017) Adiposity, Change in Adiposity, and Cognitive Decline in Mid- and Late Life. *J Am Geriatr Soc*. Mar 65:1282-1288
197. Wijesekara N, Gonçalves RA, De Felice FG, Fraser PE (2017) Impaired peripheral glucose homeostasis and Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*.s0028-3908
198. Wischmann T, DeLong MR. (2014) Principles of neural science. New York: 5ed McGraw Hill.65: 1256-1272.
199. Williams KW, Elmquist JK. (2012) From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior. *Nat Neurosci*.15: 1350 –1355
200. Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, Birdsill AC, Johnson SC, Christian BT, Okonkwo OC, La Rue A, Hermann BP, Kosciak RL, Jonaitis EM, Sager MA, Asthana S.(2015) Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults at risk for Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*.72(9):1013-20.
201. Willette AA, Kapogiannis D. (2015) Does the brain shrink as the waist expands? *Ageing Res Rev*. 20:86-97.
202. Wilson RS, Schneider JA, Boyle PA, et al.(2007) Chronic distress and incidence of mild cognitive impairment. *Neurology* 68:2085.
203. Winbland B, Palmer K, Kivipelto M. (2004) Mild cognitive impairment- Beyond controversies, towards a consensus report of the International Working Goup on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 256:240-246.
204. Winkler A, Dlugaj M, Weimar C, Jöckel K-H, Erbel R, Dragano N, et al.(2014) Association of diabetes mellitus and mild cognitive impairment in middle-aged men and women. *J Alzheimers Dis*. 42:1269–77.
205. Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson EP, Yaffe K.(2008) Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology*. 71: 1057–64.
206. WHO- World Health Organization: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/.
www.who.int/mental_health/neurology/dementia/dementia_thematicbrief_epidemiology.pdf.
www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
207. Wright CB, Elkind MS, Luo X, Paik MC, Sacco RL. (2006) Reported alcohol consumption and cognitive decline: the Northern Manhattan Study.*Neuroepidemiology* 27:201–207.
208. Xu W, Caracciolo B, Wang HX, et al (2010) Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. *Diabetes* 59:2928–2935.
209. Xu WL, von Strauss E, Qiu CX, Winblad B, Fratiglioni L. (2009) Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer’s disease: a population-based cohort study. *Diabetologia* 52: 1031–1039.
210. Young SE, Mainous AG 3rd, Carnemolla M. (2006) Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middle-aged cohort.ARIC study *Diabetes Care* 29:2688–2693.
211. Yarchoan M, Arnold SE (2014) Repurposing Diabetes Drugs for Brain Insulin Resistance in Alzheimer Disease *Diabetes* 63:2253–2261.

212. Zahinoor ID, Elbayoumi H, et al (2017) Prevalence of Depression in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*.74(1):5867.
213. Zecchin HG, Carvalheira JBC, Saad MJA.(2004) Molecular mechanisms for insulin resistance in the metabolic syndrome. In: *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*.14:583
214. Zheng F, Yan L, Yang Z, Zhong B, Xie W.(2018) HbA1c, diabetes and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabetologia*. 61(4):839-848.

ARTICLE I

Association between diabetes and cognitive function at baseline of a multicentric Brazilian cohort (ELSA- Brasil).

Mônica M. Teixeira¹, Valéria M. A. Passos^{1,5}, Sandhi M. Barreto¹, Maria I Schmidt², Bruce B. Duncan², Alline M. R. Belegoli^{1,6}, Maria J. M. Fonseca^{3,4}, Pedro G. Vidigal¹, Larissa F. Araújo⁵, Maria de Fátima H. S. Diniz¹

⁵ Public Health School Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

⁶ University of Adelaide, Australia

✉ Mônica Maria Teixeira

monicamariateixeira@gmail.com

Avenida Professor Alfredo Balena, 110

Hospital Borges da Costa – ELSA-MG

Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil - 30.130-100

Fone: 55-31-987635964 /55-31-34099140 Fax: 55-31-34099745

¹ Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

² Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

³ Public Health School, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil

⁴ Faculty of Medicine, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Abstract:

Aims/hypothesis:

This study aims to investigate whether there are associations between diabetes and early alterations in cognitive performance.

Research and methods:

The present study consisted of a cross-section analysis with 14,480 participants, aged 35-74 years, from a developing country, at the baseline of Longitudinal Study of Adult Health (ELSA–Brasil), and recruited between 2008 and 2010.

In order to assess cognitive domains, we used word-list learning, word-list delayed recall, word recognition tests, semantic and phonemic verbal fluency tests and trail making test B. An exposure variable was defined as no diabetes, new onset and self-reported in the study. Multiple linear regression and generalized multiple regression with algorithmic link and gamma distribution were used to estimate the ratio between diabetes and cognitive performance. Results were adjusted for age, sex, education, hypertension, coronary disease, depression, physical activity, smoking, alcohol consumption, cholesterol / HDL-C ratio, comorbidities, health-related behaviors and lipids rate. Only the variables with $p < 0.05$ remained in the final model.

Results:

Self-reported diabetes was associated with the poorest performance in memory tests (early memory, delayed memory and words recognition) ($\beta -0,75 [-1,06; -0,44]$ $R^2 0,21$) when compared to no or to new-onset diabetes ($\beta -0,14 [-0,44; 0,17]$ $R^2 0,21$), with a dose-response gradient. Results show a better cognitive performance in women and worse performance in older individuals, with lower schooling, high alcohol consumption, smoking and with higher ratio total cholesterol/ HDL-C. The results of the models between verbal phonemic fluency and new-onset diabetes and previous diabetes shows similar performance in both groups ($\beta 0,50 [-0,73; -0,27]$ $R^2 0,18$) and ($\beta -0,51 [-0,74; -0,27]$ $R^2 0,18$), respectively after adjustments. Final model demonstrate a lower cognitive performance in the older individuals, with low schooling, hypertensive, smoking and with low physical activity level. Therefore, diabetes was associated to lower performance in memory tests (immediate memory, delayed memory and word recognition) and phonemic verbal fluency, after adjustments. In this crosssectional analysis, the cognitive performance in the tests of trail making test B and semantic verbal fluency was not associated with diabetes.

Conclusion:

There was significant association between diabetes and worse performance of memory and executive function in this population, even after adjusting for the main intervening variables.

Keywords: Diabetes. Cognitive function

Abbreviations

Longitudinal Study of Adult Health - ELSA–Brasil

Oral glucose tolerance test - OGTT

High-density cholesterol - HDL-c

Introduction:

The world population is aging and the incidence of neuro-degenerative diseases associated with age is increasing. Diabetes mellitus (diabetes) has been associated to cognitive changes and increased risk of vascular dementia [1] and Alzheimer disease [2]. The number of people diagnosed as diabetic in the world is around 422 million individuals [3]. Cognitive dysfunction individuals with diabetes can result from interaction between inherent metabolic abnormalities such as hyperglycemia, hyperinsulinemia, micro and macrovascular complications, besides hypertension, dyslipidemia, depression and obesity [4,5,6,7]. The precise mechanisms involved in the process of degenerative diseases in patients with diabetes are unknown and not fully understood, thus being considered quite complex and changeable [8].

Some studies show worse performance in tests for diabetes patients, with deficit in several domains, especially in executive function, memory, psychomotor speed e attention [9,10]. A systematic review that included case-control and population-based studies showed that the risk of overall cognitive dysfunction was greater in people with diabetes in five of seven cohorts, in addition to the association of poorer cognitive performance in one or more domains in 13 of the 20 cross-sectional studies and in five of the seven longitudinal studies included in this review [11]. According to Berg et al., the association between diabetes and cognition presented different results among the domains, thus proving that the speed of the process was significantly affected in 63% of the studies; attention, in 50%; memory, in 44%; cognitive flexibility, in 38%; one language, 33% and general intelligence in 31% [11]. These functions are particularly relevant, because they involve behaviors such as problem solving, judgment, and changing habits. All these functions are important in prescribing complex tasks, such as combining the insulin dose with the carbohydrate content, predicting the impact of physical activity on blood glucose, or even recognizing and treating hypoglycemia and hyperglycemia appropriately [12,13].

Many studies investigate the association of diabetes and cognition only in the elderly [2,5, 7]. Recognizing early changes in cognition tests in diabetes may be important for potential future interventions that help mitigate unfavorable consequences, thereby improving management of these problems.

This study has the purpose of assessing whether there is an association between the performance in the cognitive tests and diabetes in the baseline of a large cohort of a developing country, that has been experiencing a socio-demographic and nutritional transition in the last three decades. The relevance of the study deserves to be highlighted, since it is a Latin American cohort, as well as the increasing incidence rates of individuals with diabetes and cognitive impairment in middle and low-income countries [14]

Material and methods

Study population and ethics

The present study is a subproject of Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), that consisted of a multicentric prospective research in public universities and research institutions in six states of Brazil: Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFETMG), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Universidade de São Paulo (USP) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). The population of the study consisted of volunteers, active or retired civil servants in these public institutions. The data was collected between 2008 and 2010. The purpose of ELSABrasil was to investigate risk factors and incidence of chronic diseases, especially diabetes and cardiovascular

diseases [15]. The data collection was done via face to face interview, as well as the anthropometric measures, arterial pressure and laboratorial tests in the six research centers [16].

Baseline cohort included 15,105 individuals, 54.3% women, aged between 35 and 74 years old, 20.0% with diabetes, 35.8% with hypertension, 22.9% with obesity and 40.2% overweight. In the present analysis, 184 participants were excluded due to previous history of stroke, 330 in use of antiepileptic medication, neurotropic and psychotropic agents that could interfere in the cognitive tests and 111 with glycated hemoglobin (A1c) below 4.0%, remaining a final sample of 14,480 individuals.

All the participants had signed the free informed consent form from ELSA- Brasil. This study was approved by the Ethics and Research Committees of all institutions, including the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte (ETIC 186/06), and the National Research Ethics Committee. [16].

Tests of Cognitive Function

Cognitive performance was assessed using internationally standardized tests. The Brazilian version of learning, recall and word recognition test of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) includes a list of ten unrelated words that the examiner shows the participant; immediately afterwards, the examiner asks the participant to recall the largest possible number of words. This procedure is performed three times to evaluate immediate recall, this is the word-list learning. The second part of this test evaluates the retention of learned words by delayed recall after approximately five minutes. To measure word recognition, the examiner presents 20 words (ten from the initial stage mixed with ten other words) and asks the individuals whether they recognize the words from the initial phase, this is the word recognition test.

Memory is a sum of learning, recall and word recognition tests. Verbal fluency was assessed by tests that evaluate language, memory and executive functions. Verbal fluency tests included a category test (animals) and a phonemic test (words beginning with the letter F). These tests ask the participant to say all words related to animals' category and beginning with the letter F that they can remember within one minute, with final score following standardization rules. Executive function associated with attention, concentration and psychomotor speed was evaluated using the trail making test B, which requires the participant to draw a line connecting numbers and words as quickly as possible without lifting the pencil from the paper. The task execution time is then noted [17,18,19,20]

Diabetes

Samples were collected after a 12 hours fasting, stored in freezer at -80°C and sent to the certified central laboratory in São Paulo. Oral glucose tolerance test (OGTT) was administered to all the participants without known diabetes diagnosis [15]. Glycemia was measured through the enzymatic colorimetric method (ADVIA 1200 Siemens Deerfield, IL, USA) and glycated hemoglobin A1c through *High-pressure chromatography* (HPLC - BioRad Laboratories, Hercules, CA, USA).

Diabetes was defined as A1c $\geq$ 6.5% (48 mmol/mol), or fasting glycemia $\geq$ 126 mg/dL (7.0 mmol/L), or OGTT $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L), according to the American Diabetes Association (ADA) criteria, or by insulin and antidiabetic drugs use, or by the self-reported medical diagnosis of diabetes.

The participants were classified as no diabetes, new onset and self-reported diabetes. The new onset refers to the diagnosis of diabetes by the laboratorial criteria. The self-reported diabetes includes participants who reported previous medical diagnosis of diabetes or antidiabetic medications use at the time of the interview.

Covariates

We investigated and categorized socio-demographic variables such as age, sex and education. Age was grouped in: 35 to 44, 45 to 54, 55 to 64 and ≥ 65 to 74 years old. Education was divided in four sub-groups, thus defined: < 8 years (incomplete fundamental school), 8 years (complete fundamental school), 9- 11 years (high school) and ≥ 12 years (University degree) [21]. Physical activity in leisure time was assessed using International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), in the long modified version, and categorized as low, moderate and high [22]. Smoking *status* was classified as never, former, and current smoker. Alcohol use was categorized as low (weekly consumption ≤ 175 g), moderate (176 - 350g) and high (>350 g).

To assess adiposity we used anthropometric data applying techniques and padronized equipment. Weight (kg) and height (m) were measured with the participant barefoot and wearing light clothes, using a ToledoTM scales (accuracy 100g) and a stadiometer (accuracy 0.1 cm), respectively. Body mass index was also determined [weight (kg)/ height (m²)]. Abdominal circumference (midpoint between the last rib and iliac crest) was measured using an inelastic tape (cm) and the average of the two measures was used in the analysis. The measures were checked by trained and certified people, according to the standards of the project [23].

Arterial hypertension was defined by a self-reported medical diagnosis of hypertension, use of anti-hypertensive drugs, or blood pressure $\geq 140/90$ mmHg at the moment of evaluation (sum of two measures). Coronary heart disease was defined as a history of myocardial revascularization and/or myocardial infarction. Depression was defined according to the criteria of the Brazilian Association of Psychiatry, according to the General Health Questionnaire (GHQ-12) and validation of the Clinical Interview Schedule (CIS-R). [15].

Total cholesterol was determined by the enzymatic colorimetric method; High-density cholesterol (HDL-c), by homogeneous colorimetric method without precipitation, and triglycerides, by glycerol- phosphate peroxidase (ADVIA 1200 Siemens Deerfield, IL, USA).

Statistical analysis

The statistical analysis was accomplished using STATATM software, v. 13.0. The categorical variables were described as frequency and percentages. The continuous variables were described by the means and standard deviation (SD) or median and interquartile range, according to the normality of data definition, tested in histograms, coefficients of asymmetry (Skewness) and Kurtosis. In the univariate analysis were used Pearson and Spearman's correlations for the continuous variables with normal distribution or non-normal, respectively, to assess the correlation between the potential factors and cognitive performance. To compare means and medians from the cognitive tests among the potential factors associated were used t-student, Mann Whitney's test, ANOVA or Kruskal Wallis. All the variables $p < 0,20$ in the univariate analysis were pre-selected to multivariate analysis. Multiple linear regression (Forward) was applied in the outcome variables with normal distribution (memory test and verbal fluency test) to estimate the ratio between cognitive performance and diabetes. The data was adjusted for age (categorical), sex and education (model 1); for hypertension, coronary disease, depression added to model 1 (model 2) and for physical activity, smoking, alcohol use, ratio cholesterol/HDL-c ratio added to model 2 (model 3). For the response variable without normal distribution (trail making test B), we used the generalized linear regression model with logarithmic link and gamma distribution. This methodology was justified by the fact that the systematic effects are linearized by a suitable transformation of the expected values, allowing the adjusted values to remain in the original scale, enabling the easy interpretation of the parameters generated by the analysis [24].

Results

There were 14,480 participants in this study, 54% female, mean age 52.0 years old ($\pm 9,1$). The schooling was high, 52.8% of the participants with University degree. The characteristics of the participants are depicted in Table 1: 76.7% sedentary, 57.1% never smoked, 63.1% were overweight (BMI 25.0-29.9 kg/m²), and 22.8% were obese (BMI ≥ 30 kg/m²). In the univariate analysis, there was an association between worse cognitive performance in all cognitive tests and the highest age, lower schooling and smoking. The variables with $p < 0.2$ in the univariate analysis were maintained in the multivariate analyzes: hypertension, physical activity, alcohol use, coronary disease, total cholesterol / HDL-c ratio.

Table 2 shows the result of the linear regression between memory tests (learning, recall and word recognition tests) and diabetes. In the final model, we found a lower performance associated with self-reported diabetes. This association was not significant among new onset diabetes. In other words, the prevalent diabetes had higher impact in the memory tests than new onset diabetes, with a gradient dose-response. Results also show better cognitive performance in women and worse performance was associated with higher age groups, lower schooling, smoking, moderate consume of alcohol, and higher total cholesterol/ HDL-c ratio. In table 3, we present the results of the linear regression between verbal phonemic fluency and diabetes. In this executive domain, the final model shows worse performance either in self-reported and new onset diabetes. We also found a lower cognitive performance in the older groups, with low schooling, hypertension, smoking and low level physical activity.

Therefore, self-reported diabetes was associated with a worse performance in the memory tests (learning, recall and word recognition tests) ($\beta -0.75 [-1.06; -0.44]$ adjusted R² 0,21) when compared to the absence of diabetes or new onset diabetes ($\beta -0,14 [-0,44; 0,17]$ adjusted R² 0,21). The verbal fluency test performance was lower among new onset ($\beta -0.50 [-0.73; -0.27]$ R² 0.18) and also self-reported diabetes ($\beta -0.51 [-0.74; -0, 27]$ R² 0.18) although the magnitude of the association decreased slightly after all adjustments. In this cross-sectional analysis, diabetes was not associated with cognitive performance in the trail making test B and verbal-semantic fluency.

DISCUSSION

At the baseline of this large Brazilian cohort, with relatively young participants (52.0 $\pm$ 9.1 years old), it has been shown an association between performance in the domains of memory (learning, recall and word recognition tests) and phonemic verbal fluency test and diabetes, regardless of education and other traditional risk factors such as lipid levels, and comorbidities, such as hypertension, and health-related behaviors, as smoking.

Previous cross-sectional and longitudinal researches have focused on substantial epidemiological evidence which suggest that diabetes is associated with cognitive impairment [5,7]. What is unclear is whether there is a specific pattern for impaired function in terms of affected cognitive domains [25]. Many researchers have described the association between diabetes and cognitive performance in studies in Asia, North America and Europe [2, 10, 25, 26, 27]. However, the majority of studies in developed countries has been conducted in cohorts of patients over 60 years old and focused in cognitive diagnosis such as mild cognitive impairment and dementia [2,4,10, 27].

The influence of diabetes on cognitive performance among young and middle-aged adults, as in the baseline of ELSA-Brasil cohort, is not well understood, especially in middle and lowincome countries. Our findings show associations between diabetes and cognitive performance in Brazilians individuals, where demographic and nutritional changes are

increasing the prevalence of metabolic risk factors, threatening to accelerate the incidence of diabetes and neurodegenerative diseases [28].

The self-reported diabetes had a greater impact on memory tests when compared to new onset cases with a dose-response gradient. In a prospective Dutch study, cognitive performance was measured twice over a five year interval in 2,613 individuals, aged 43-70 years at baseline (1995-2002). They evaluated changes in cognitive performance of individuals with previous or incident diabetes, comparing global cognitive performance, as well as specific domains of cognitive function (memory, speed, and cognitive flexibility) among individuals with and without type 2 diabetes. The results showed a decline in global cognitive function in individuals with diabetes 2.6 times greater than in subjects without the disease. Interestingly, the magnitude of cognitive decline in most of the different domains was intermediate in subjects with incident diabetes in comparison with those without diabetes or with diabetes prevalent at the study baseline. The results of this study seem to indicate that diabetes affects different domains of cognitive functioning at different stages of the disease process. . [29]

Previous analysis of this Brazilian cohort have found that education plays a greater role than age in the performance of cognitive tests [30]. Higher schooling level was the strongest predictor to maintain better cognitive function, according to different authors [31, 32]. In this study, the impact of schooling on cognitive performance remained higher than that of diabetes, age, and other characteristics.

In the final model between diabetes and memory tests (learning, recall and word recognition tests), women presented better cognitive performance than men, similar to results found in a German study with middle-aged participants [33]. We found association between diabetes and cognitive performance, mainly in the domains of memory, psychomotor speed and executive function. A meta-analysis to examine the nature and magnitude of cognitive deficits in type 2 diabetes was performed to determine the magnitude of Cohen's effect (d) of the cognitive dysfunction in individuals with or without diabetes. The Cohen effect is characterized by differences in standardized means between the experimental and the comparison group, divided by the standard deviation. The effect size " d " is characterized as small (0.2-0.3), medium (0.4-0.7) and large (≥ 0.8) [34]. In the analysis, 24 studies, a total of 26,137 patients ($n = 3,351$ with diabetes) met the inclusion criteria. The domains studied were verbal memory (15 studies, $n = 4,608$, $d = -0.28$), visual memory (6 studies, $n = 1,754$, $d = -0.26$), attention and concentration (14 studies, $n = 23,143$; $d = -0.19$), processing speed (16 studies, $n = 3,076$, $d = -0.33$), executive function (12 studies, $n = 1,784$, $d = -0.33$) and motor function (3 studies, $n = 2,374$, $d = -0.36$). The following tests showed the most noticeable performance decreases in samples from patients with diabetes: Rey Auditory Verbal Learning Test (immediate) ($d = -0.40$), trail making test B ($d = -0.39$) and Stroop Part I ($d = -0.28$) [35].

At the moment, insulin has been considered as having neuromodulatory effects promoting the plasticity of synapses [36]. The impairment of insulin signaling, the presence of inflammation, chronic hyperglycemia, such as the accumulation of advanced glycation endproducts (AGEs) and increased oxidative stress, play an essential role in the pathogenesis of both diabetes and Alzheimer disease [37,38]. Macrophages and adipocytes, particularly those located in visceral fat, secrete proinflammatory cytokines that are able to cross the bloodbrain barrier. These proinflammatory cytokines, TNF- α , interleukins IL-1 β and IL-6, induce activation of stress kinases, compromising insulin signaling that contributes to neuron apoptosis. In addition, amyloid β protein oligomers also stimulate stress kinases and induce microglial activation, which in turn produces more proinflammatory cytokines, aggravating the insulin resistance in the brain and, consequently, the neurodegenerative process. Micro and macrovascular disease and unstable metabolic control in diabetes, including severe hypoglycemic events, are also

critical for cognitive changes [39]. Furthermore, the loss of brain volume has been described in patients with diabetes, particularly in regions of the hippocampus, thalamus, and cerebellar area [40, 41]. Meta-analysis identified reduced brain activity in resting state in type 2 diabetes, in all brain regions [42]. Although cognitive dysfunction is still not identified as one of the main complications of diabetes, according to current recommendations of good practice in the care of individuals with diabetes, it becomes important to perform cognitive screening or cognitive assessment of these individuals [43,44].

The strengths of this study include the large sample, methodological rigor in data collection, the centralized analysis of the laboratory tests, the quality assurance control, and the use of a comprehensive battery of neuropsychological tests to assess cognitive performance in various domains. These tests were standardized and validated for the Brazilian population, thus increasing the reliability of the results [17, 45, 46]. In addition, a large set of covariables were evaluated, which allowed adjustment to a wide range of possible confounding factors. However, this study has some limitations. By its cross-sectional design, one cannot infer any causal relationship between cognitive performance and the associated variables. The investigation of the same variables in the follow-up of this cohort may add more enlightening information. ELSA-Brasil cohort has a much higher percentage of people with high schooling than the Brasil population. However, is more comparable to other international studies [47].

Although Brazil has a distinct epidemiological profile, when compared to developed countries, diabetes and cognitive performance are associated with metabolic risk factors similar to cohorts in these countries [48]. Our data corroborate the importance of diabetes in the mental health of this population, which may be of great relevance to many similar low- and middle-income countries. The aging of our population will generate sharp increases in the number of older adults living with diabetes and, possibly, comorbid cognitive impairment. It is estimated, therefore, that the impaired ability of adherence to treatment and self-care of diabetes represents a major challenge for future health systems around the world, particularly for those with fewer resources [49].

In conclusion, we found a significant association between diabetes and performance in cognitive function tests in this relatively young and highly educated Brazilian population.

Acknowledgements

The authors thank all participants and the staff of the ELSA-Brasil for their important contributions.

Statement of assistance: The authors give special thanks to Fernando Henrique Pereira for statistical consultation

Funding The ELSA-Brasil study was supported by the Brazilian Ministry of Health (Science and Technology Department) and the Brazilian Ministry of Science and Technology (Financiadora de Estudos e Projetos and CNPq National Research Council) (grants 01 060010.00 RS, 01 06 0212.00 BA, 01 06 0300.00 ES, 01 06 0278.00 Mg, 01 06 0115.00 SP, 01 06 0071.00 RJ).

Duality of interest The authors declare no conflict of interest.

Contribution statement MMT wrote the manuscript. MMT, VMAP and MFHSD planned the study and analyzed the data. VMAP, SMB, MIS, BBD, AMRB, PGV and MFHSD critically reviewed and edited the manuscript for important intellectual content. MJMF and LFA helped with the statistical analysis of the data. All authors approved the final version of the manuscript. MMT is the guarantor of this work.

REFERENCES

1. Duron E, Hanon O (2008) Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag* 4:363–381
2. Chatterjee S, Peters SA, Woodward M et al (2016) Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care* 39:300–307
3. WHO- World Health Organization: www.who.int/
4. Zhao X, Han Q, Lv Y, Sun L, Gang X, Wang G. (2018) Biomarkers for cognitive decline in patients with diabetes mellitus: evidence from clinical studies. *Oncotarget* 9(7):77107726
5. Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, et al (2008) Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol* 585:97-108
6. Sims-Robinson C, Kim B, Rosko A, Feldman EL (2010). How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat. Rev. Neurol.* 6: 551–559
7. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Miller ME, Williamson JD, Horowitz K R, Lazar RM (2017) The Relationship Between the Score on a Simple Measure of Cognitive Function and Incident CVD in People With Diabetes: A Post Hoc Epidemiological Analysis From the ACCORD-MIND Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 102(9): 32183225.
8. Macklin L, Griffith CM, Cai Y, Rose GM, Yan XX, Patrylo PR (2017) Glucose tolerance and insulin sensitivity are impaired in APP/PS1 transgenic mice prior to amyloid plaque pathogenesis and cognitive decline. *Experimental Gerontology.* 88: 9–18
9. Avadhani R, Fowler K, Barbato C, Thomas S, Aksakal M, et al (2015) Glycemia and cognitive function in metabolic syndrome and coronary heart disease. *Am J Med.* 128(1):46-55
10. Palta P, Schneider AC, Biessels GJ, et al.(2014) Magnitude of Cognitive Dysfunction in Adults with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Six Cognitive Domains and the Most Frequently Reported Neuropsychological Tests within Domains. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 20: 278–291.
11. Berg ED, Kloppenborg RP, Kessels RC, Kappelle LJ, Biessels GJ. (2009) Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition *Biochimica et Biophysica Acta* 1792: 470–481
12. Stoeckel LE, Arvanitakis Z, Gandy S, Small D, Kahn CR, Alvaro PL, Pawlyk A, Sherwin R, Smith P. (2016) Complex mechanisms linking neurocognitive dysfunction to insulin resistance and other metabolic dysfunction. *REVIEW. F1000 Research* 5:353
13. Munshi MN (2017) Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care* 40:461–467
14. Salas A, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, et al. (2016) The Prevalence, Correlates, Detection and Control of Diabetes among Older People in Low and Middle Income Countries. A 10/66 Dementia Research Group Population-Based Survey. *PLoS ONE* 11: p. e0149616
15. Lotufo PA et al (2013) Construction of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). *Rev Saude Publica:* 47(Suppl 2): 3–9.
16. Aquino E, Barreto S, Benseñor I, Chor D, Duncan B, et al (2012) Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol.* 175 (4):315-24.
17. Passos VMA , Caramelli P, Benseñor I, Giatti L, Barreto SM (2014) Methods of cognitive function investigation in the Longitudinal Study on Adult Health (ELSA-Brasil) *Sao Paulo Med J.* 132(3):170-71
18. Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. (2001) Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 59:532-6. 12.
19. Machado TH, Fichman HC, Snatos et al. (2009) Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task FAS. *Dementia & Neuropsychologia* 3(1):55-60

20. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW (2004) Neuropsychological assessment. Oxford University 400 Press: New York, United States of America
21. UNESCO. International Standard Classification of Education 1997. <http://www.unesco.org/education/information/nfsunesco/doc/isc97.htm>. Acces 22 Sept. 2015
22. Hallal PC, Victora C (2004) Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [letter]. *Med Sci Sports Exerc* 36(3):556
23. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, et al. (2004) Cohort profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol* 44:68–75
24. Lindsey LK, Jones B (1998) Choosing among generalized linear models applied to medical data. *Statistics in Medicine* 17:59-68.
25. Stewart R, Liolitsa D. (1999) Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Med* 16(2):93–112.
26. Das SK, Bose P, Biswas A, Dutt A, Banerjee TK, Hazra AM, et al (2007). An epidemiologic study of mild cognitive impairment in Kolkata, India. *Neurology* 68: 2019– 26.
27. Downer B, Vickers BN, Al Snih S, Raji M, Markides KS.(2016) Effects of Comorbid Depression and Diabetes Mellitus on Cognitive Decline in Older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc.*64:109–17
28. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, Aquino EM, Passos VMA, Matos SM, Carvalho MS, Bensenor IM (2015) Cohort profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-BRASIL). *Int J Epidemiol.*44(1):68-75
29. Nooyens AC, Baan CA, Spijkerman AM, Verschuren WM. (2010) Type 2 diabetes and cognitive decline in middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Diabetes Care* 33: 1964-9.
30. De Passos V, Giatti L, Bensenor I, Tiemeier H, Ikram A, Figueiredo R, Barreto S. (2015) Education plays a greater role than age in cognitive test performance among participants of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *BMC Neurology* 15(1): 191
31. Albert MS, Savage CR, Berkman L, Seeman T, Rowe JW.(1995) Predictors of cognitive change in older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *Psychol. and Aging* 70: 578-589
32. Rowe JW, Kahn RL (1997) Successful aging. *The Gerontologist* 37: 433-440
33. Winkler A, Dlugaj M, Weimar C, Jöckel K-H, Erbel R, Dragano N, et al.(2014) Association of diabetes mellitus and mild cognitive impairment in middle-aged men and women. *J Alzheimers Dis* 42:1269–77.
34. Cohen J: Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.2 ed: New York; Lawrence Erlbaum Associates.1988; P 19-66
35. Berg EVD, Kloppenborg RP, Kessels RPC, Kappelle LJ, Biessels GJ. (2009) Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochimica et Biophysica Acta* 1792: 470–481
36. Ferrario CR, Reagan LP (2018) Insulin-mediated synaptic plasticity in the CNS; Anatomical, functional and temporal contexts *Neuropharmacology* 12: 0-1.
37. Duncan BB, et al.(2003) Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes* 52:1799–1805

38. De Felice FG, Ferreira ST (2014) Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease. *Diabetes* 63:2262–2272
39. Simo R, Ciudin A, Simo-Servat O, Hernandez C. (2017) Cognitive impairment and dementia: a new emerging complication of type 2 diabetes *Acta Diabetol.* 54: 417–424
40. Siller AF, Lugar H, Rutlin J, Koller JM, Semenkovich K, White NH, Arbelaez AM, Shimony J, Hershey T. (2017) Severity of clinical presentation in youth with type 1 diabetes is associated with differences in brain structure. *Pediatric Diabetes* 18(8):686-695
41. Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, et al. (2014) Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology* 82:1132–1141
42. Macpherson H, Formica M, Harris E, Daly RM. (2017) Brain functional alterations in Type 2 Diabetes A systematic review of fMRI studies. *Frontiers Neuroendocrinology* 47: 34-46
43. Munshi MN. (2009) Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care* 40:461–467
44. ADA- American Diabetes Association. (2018) American Diabetes Association (ADA) Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2018 *Diabetes Care* Jan; 41(Supplement 1): S28-S37
45. Passos VMA, Giatti L, Barreto SM, et al. (2011) Verbal fluency tests reliability in a Brazilian multicentric study, ELSA-Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 69:814-816
46. Batista JA, Giatti L, Barreto SM, Galery ARP, Passos VMA. (2011) Reliability of Cognitive Tests of ELSA-Brasil, the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. *Dement. Neuropsychol.* 7: 367–373.
47. Luchsinger JA, Cabral R, Eimicke JP, Manly JJ, Teresi J. (2015) Glycemia, Diabetes Status, and Cognition in Hispanic Adults Aged 55–64 Years. *Psychosom Med.* 77:653-63.
48. Zheng F, Yan L, Yang Z, Zhong B, Xie W. (2018) HbA1c, diabetes and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabetologia* 61(4):839-848.
49. Salas A, Acosta D, Guerra M, Huang Y. (2017) Diabetes and dementia incidencia in Latin America; a 10/66 population-based cohort study. The preprint server for Biology. *Julio Exclusion*

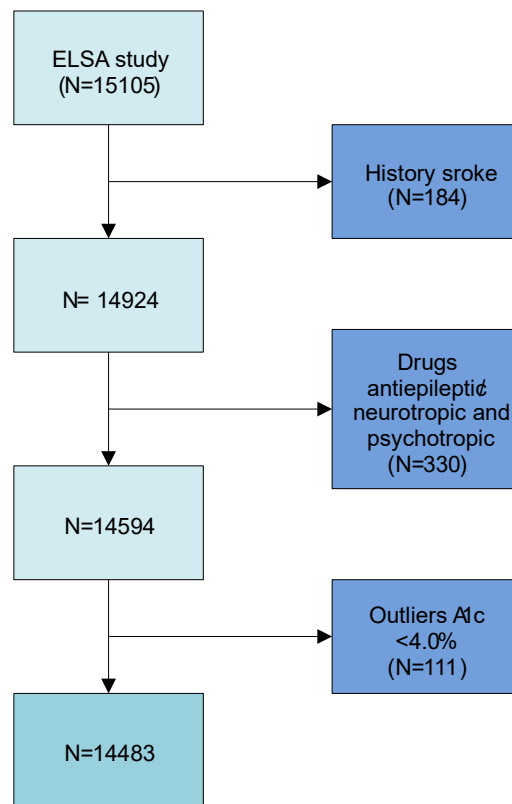


Fig. 1 The process of selection of the study population

Table 1 - Characteristics of the 14,480 participants of the study- ELSA-Brasil baseline (2008-2010)

Variables	Total population
	n=14,480
Demographics	
Female n (%)	7,868(54.3)
Age (years), n (%)	
35 a 44	3,244(22.4)
45 a 54	5,705(39.4)
55 a 64	4,044(27.9)
65 a 74	1,487(10.3)
Education, n (%)	
Incomplete fundamental	841(5.8)
Complete fundamental	982(6.8)
High school	5,010(35.0)
University degree	7,647(52.8)
Cognitive function	
Word-list learning	21.2±3.9
Word-list delayed recall median(1°-3°Quartile[IQ])	7 [6-8]
Word recognition test median(1°-3°Quartile[IQ])	10[9-10]
Memory (learning, recall and word recognition test)	37.7±5.9
Phonemic verbal fluency test	12.5±4.5
Semantic phonemic test	18.5±5.3
Trail-making test B median(1°-3°Quartile[IQ])	95[73-132]
Habits and comorbidities	
Physical activity level, n (%)	
Low	10,941(76.7)
Moderate	2,321(16.3)
High	1,008(7.1)
Smoking, n (%)	
Never	8,260(57.1)
Former	4,342(30.0)
Current	1,877(13.0)
Alcohol consumption (g/week), n (%)	
≤175	13,157(90.9)
176-350	939(6.5)
>350	384(2.7)
Diabetes n (%)	
No	11,646(80.5)
New onset	1,436 (9.6)
Self-reported	1,393(9.6)
Hypertension, n (%)	
No	9,343(64.6)
Yes	5,123(35.4)
Coronary artery disease, n (%)	
No	13,397(96.8)
Yes	439(3.2)
Depression, n (%)	
No	13,266(95.3)
Yes	659(4.7)
Markers of adiposity, and laboratorial tests	
Body mass index,(kg/m ²)	27.0± 4.7
Waist circumference (cm)	91.2 ±12.8
HbA1c (%)	5.4 ±0.97
Fasting plasma glucose (mg/dl)	112.0± 31.1
Triglycerides (median[IQ])	114.5[81-166]
HDL-c (mg/dl) mean(SD)	56.7 ± 14.5
Total Col-HDL-c (mediana[IQ])	3.9[3.2-4.6]

Memory = word-list learning+ word-list delayed recall +word recognition tests

Data are presented as mean ± SD, median [IQR] or n (%).

n: number; %: percentage; SD: standard deviation; IQ: interquartile range.

HbA1c: glycated hemoglobin; Total Col-HDL-c – total cholesterol/High density cholesterol ratio

Table 2 - Multivariate regression final models with memory function test and diabetes in ELSA-Brasil (baseline 2008-2010) n=14,480

Variable	Memory test (learning, recall and word recognition test)		
	Model 1 β [CI95%] R ² -0.21	Model 2 β [CI95%] R ² -0.20	Model 3 β [CI95%] R ² -0.21
Diabetes			
No	1	1	1
New onset	-0.19 [-0.49,0.11]	-0.10[-0.42, 0.23]	-0.14[-0.44, 0.17]
Self-reported	-0.80 [-1.11,-0.49]***	-0.77[-1.11,-0.44]***	-0.75[-1.06,-0.44]***
Age (years)			
35 a 44	1	1	1
45 a 54	-0.76[-0.99,-0.52]***	-0.69[-0.94,-0.44]***	-0.65 [-0.88,-0.41]***
55 a 64	-1.78[-2.04,-1.53]***	-1.71[-1.99,-1.44]***	-1.68[-1.94,-1.43]***
65 a 74	-3.69[-4.03,-3.35]***	-3.51[-3.89,-3.13]***	-3.64[-3.98,-3.30]***
Female sex	2.07[1.90,2.25]***	2.18[1.99, 2.37]***	1.99[1.80, 2.18]***
Education			
Incomplete fundamental	1	1	1
Complete fundamental	2.21[1.70,2.73]***	2.29[1.64,2.67]***	2.18[1.67,2.70]***
High schoool	4.29[3.87,4.71]***	4.26[3.69,4.54]***	4.22[3.79,4.64]***
University degree	7.21[6.79,7.62]***	7.24[6.56,7.39]***	7.05[6.64,7.47]***
Smoking			
No			1
Former			-0.45[-0.65,-0.25]***
Current			-0.89[-1.18,-0.61]***
Alcohol (g/week)			
1-175			1
176-350			0.63[0.27, 1.00]**
>350			0.39[-0.17, 0.95]
Total Col-HDL-c			-0.15[-0.25,-0.07]***

Total Col-HDL-c-Total cholesterol / High density cholesterol ratio. β [CI95%]

– coefficient β and 95% confidence interval; R2-R2 adjusted

Model 1- Adjustment by age, sex and education,

Model 2 - Model 1 plus hypertension, coronary disease and depression

Model 3 - Model 2 plus physical activity, smoking, alcohol use, total cholesterol / HDL.

* p <0.05; ** p <0.01; *** p <0.001 Final models included variables with p <0.05

Table 3- Final models of multivariate regression with phonemic verbal fluency test and diabetes in ELSA-Brasil (baseline 2008-2010) n=14,480

Variable	Phonemic verbal fluency		
	Model 1 β [CI95%] R ² -0.17	Model 2 β [CI95%] R ² -0.18	Model 3 β [CI95%] R ² -0.18
Diabetes			
No	1	1	1
New onset	-0.52[-0.75,-0.29]***	-0.47[-0.71,-0.24]***	-0.50[-0.73,-0.27]***
Self-reported	-0.57[-0.80,-0.33]***	-0.50[-0.74,-0.26]***	-0.51[-0.74,-0.27]***
Age (years)			
35 a 44	1	1	1
45 a 54	-0.32[-0.50,-0.15]***	-0.30[-0.48,-0.11]***	-0.35[-0.53,-0.17]***
55 a 64	-0.80[-1.00,-0.61]***	-0.71[-0.91,-0.51]***	-0.82[-1.03,-0.62]***
65 a 74	-1.35[-1.61,-1.10]***	-1.25[-1.52,-0.98]***	-1.33[-1.60,-1.06]***
Education			
Incomplete fundamental	1	1	1
Complete fundamental	1.58[1.20,1.96]***	1.51[1.12,1.90]***	1.57[1.20,1.96]***
High school	3.57[3.26,3.87]***	3.55[3.23,3.86]***	3.58[3.27,3.89]***
University degree	5.82[5.52,6.12]***	5.80[5.49,6.10]***	5.81[5.51,6.12]***
Hipertension			
No		1	1
Yes		-0.33[-0.49,-0.18]***	-0.33[-0.48,-0.17]***
Smoking			
No			1
Former			0.41[0.25,0.56]**
Current			0.15[-0.06,0.36]
Physical activity			
Low			1
Moderate			0.26[0.07,0.44]**
High			0.13[-0.13,0.40]

β [CI95%] – coefficient β and 95% confidence interval; R2-R2 adjusted

Model 1- Adjustment by age, sex and education,

Model 2 - Model 1 plus hypertension, coronary disease and depression

Model 3 - Model 2 plus physical activity, smoking, alcohol use, total cholesterol / HDL-c.

* p <0.05; ** p <0.01; *** p <0.001 Final models included variables with p <0.05

ARTICLE II

Association between markers of adiposity, insulin resistance, prediabetes and cognitive function: Longitudinal Study of Adult Health ELSA – Brasil

Mônica M. Teixeira¹, Valéria M. A. Passos^{1,5}, Sandhi M. Barreto¹, Maria Inês Schmidt², Bruce B. Duncan², Alline M. R. Beleigoli⁶, Maria de Jesus M. Fonseca³, Pedro G. Vidigal¹, Roberta C. Figueiredo⁴, Enrico A. Colosimo¹, Larissa F. Araújo⁵, Maria de Fátima H. S. Diniz¹

¹ Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

² Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

³ Public Health School, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil

⁴ Campus Centro Oeste Dona Lindu, Universidade Federal São João del Rey, Brazil.

⁵ Public Health School Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

⁶ University of Adelaide, Australia

✉ Mônica Maria Teixeira

monicamariateixeira@gmail.com

Avenida Professor Alfredo Balena, 110

Hospital Borges da Costa – ELSA-MG

Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil - 30.130-100

Fone: 55-31-987635964 /55-31-34099140 Fax: 55-31-34099745

Abstract

Aims/hypothesis: To investigate whether adiposity, insulin resistance markers and prediabetes are associated with the cognitive performance in middle-aged non-diabetic men and women.

Methods: Cross-sectional study with 10,667 non-diabetic adults (34-64 years old at baseline) recruited between 2008 and 2010 for the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Cognitive performance was tested by word-list learning, word-list delayed recall, word recognition tests, semantic and phonemic verbal fluency tests and trail making test B. Linear regression models and generalized linear regression with logarithmic link between the cognitive tests and anthropometric indicators (body mass index-BMI), insulin resistance (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance-HOMA-IR), and prediabetes (impaired glucose tolerance) were stratified by sex. We adjusted the analysis for age, education, comorbidities, habits, lipids. Final models included variables with $p < 0.05$.

Results: Among women; Higher BMI was associated with poorer phonemic verbal fluency test ($\beta -0.03 [-0.05; -0.004]$ Adjusted R^2 0.11) and with poorer memory (learning, recall and word recognition tests) performance ($\beta -0.06 [-0.08; -0.03]$ R^2 0.14). Higher HOMA-IR was associated with poor cognitive performance in memory ($\beta -0.17 [-0.26; -0.09]$ R^2 0.14) and poor phonemic verbal fluency tests performance ($\beta -0.09 [-0.16; -0.02]$ R^2 0.11). In men, prediabetes was associated with poorer memory ($\beta -0.56 [-0.94; -0.19]$ R^2 0.18), and poor phonemic verbal fluency tests performance ($\beta -0.33 [-0.59; -0.05]$ R^2 0.16). Trail-making test B and semantic verbal fluency were not associated with any markers of adiposity, insulin resistance, or prediabetes in men and women.

Conclusions/interpretation: We found a significant inverse association of BMI and HOMA-IR with cognitive performance in young and middle-aged adult women without diabetes. In men we found an inverse association between cognitive performance and prediabetes.

Keywords Cognitive function. Insulin resistance. Adiposity markers. Prediabetes.

Abbreviations

GLM Generalized linear model

WLL Word-list learning

WLDR Word-list delayed recall

WR Word recognition test

Introduction

The fact that the aging population is increasing worldwide can be seen as an important achievement of humankind. However, it also raises concern about the prevalence of cognitive dysfunction in the future. Cognitive decline has high personal and community burden, implies functionality loss and is strongly associated with age [1]. A few studies have investigated early markers of the change in cognitive performance in non-elderly adult populations. However, the mechanisms and molecular pathways that link modifiable risk factors such as diabetes and obesity, and unfavorable neuropathological effects are just partially identified [2,3]. These risk factors can be preventable, and preventive approaches are more effective the earlier they are applied. Delaying in the cognitive dysfunction in a few years can have a great impact on the prevalence of the problem in the populations and in the personal burden of the problem [4].

Obesity in young and middle-aged adults has been associated with worse cognitive performance [5, 6]. Increasing evidence suggest greater risk of cognitive impairment in patients who are overweight or who have insulin resistance, although this relationship is not well established [7]. However, apart from insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk factors, other disturbances related to obesity, such as inflammatory markers, dopamine and glucocorticoid alterations, may link the adiposity excess with cognitive performance [8]. Given the high prevalence of obesity, even a small negative effect of obesity on cognitive aging may have large influence on population level [9].

Insulin resistance, which refers to the reduction of the sensitivity of a target tissue to the favorable effects of insulin, is associated with multiple chronic conditions that are known to increase the risk of cognitive performance impairment among middle aged people [10, 11]. After three decades of socioeconomic, cultural and nutritional transition, approximately 70% of Brazilian adults are obese or overweight [12], and it is important to investigate whether metabolic factors, prior to diabetes, may have an impact on cognitive performance in this population. Results of research in this emerging area may have important public health relevance, in order to propose preventive measures.

The present study aims to investigate whether adiposity, insulin resistance, and prediabetes are associated with cognitive performance in non-diabetic adults and middle-aged individuals, excluding the elderly population, where other diseases and age itself may be misleading factors. We hypothesized that increased adiposity, and insulin resistance markers and prediabetes are associated with poorer cognitive performance.

Methods Study design and participants

This is a cross-sectional analysis of 2008–2010 baseline data from the Brazilian Longitudinal Study of Adult, a multicenter cohort of active and retired public workers; volunteers from five universities and one research institution [13]. It is the greatest epidemiological study in Latin America [14]. The cohort included 15,105 participants, aged between 35 and 74 years old, and comprised 54.0% female, 22.9% obese, 40.2% overweight, 35.8% hypertensive and 20.0% diabetic individuals[15]. Data were obtained during face-to-face interviews, through measurements of anthropometric and blood pressure values and by performing laboratory tests [13].

We excluded from the analysis 2,411 individuals with diabetes and 1,592 elderly (65-74 years), participants with a previous history of stroke (n=98) or using medication (neuroleptics, anticonvulsants, cholinesterase inhibitors or antiparkinsonian agents, n=277) that could indicate

the presence of neurologic or psychiatric diseases known to interfere with performance on cognitive tests. We excluded 110 individuals with outliers laboratorial exams; five with insulin levels ≥ 60 mUI/L, and 105 with HbA1c $<4.0\%$, with the final sample of the 10,667. Figure (1) After signing the Terms of Free and Informed Consent, all participants were interviewed and examined in accordance with the study protocol. The study was approved by the Research Ethics Committees of all institutions participating in the study, including the Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais), Belo Horizonte (ETIC No. 186/06). **Cognitive tests (response variables)** Cognitive performance was assessed using internationally standardized tests. The Brazilian version of learning, recall and word recognition test of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) includes a list of ten unrelated words that the examiner shows the participant; immediately afterwards, the examiner asks the participant to recall the largest possible number of words. This procedure is performed three times to evaluate immediate recall, this is the word-list learning. The second part of this test evaluates the retention of learned words by delayed recall after approximately five minutes. To measure word recognition, the examiner presents 20 words (ten from the initial stage mixed with ten other words) and asks the individuals whether they recognize the words from the initial phase, this is the word recognition test.

Memory is a sum of learning, recall and word recognition tests. Verbal fluency was assessed by tests that evaluate language, memory and executive functions. Verbal fluency tests (VFT) included a category test (animals) and a phonemic test (words beginning with the letter F). These tests asks the participant to say all words related to animals' category and beginning with the letter F that they can remember within one minute, with final score following standardization rules. Executive function associated with attention, concentration and psychomotor speed was evaluated using the trail making test B, which requires the participant to draw a line connecting numbers and words as quickly as possible without lifting the pencil from the paper. The task execution time is then noted [16].

Explanatory variables. The anthropometric measurements were taken by trained and certified people according to the project manuals, using standardized techniques and equipment. The weight (kg) and height (cm) were measured using a Toledo™ weight scale (accuracy: 100 g) and stadiometer (accuracy: 0.1 cm), respectively; the participants were barefoot and wearing light clothes. Waist (midpoint between the last rib and the iliac crest) circumference was measured with inelastic tape (cm), and the average of two measurements was used for the analysis. The body mass index [BMI, weight (kg)/height² (m²)] was determined. [13].

In order to evaluate insulin resistance, the following assays were performed: fasting plasma glucose (FPG) by the hexokinase enzyme method (ADVIA Chemistry 1200; Siemens, Deerfield, Illinois) and fasting insulin by the ELISA immunoenzymatic method (ADVIA Centaur Siemens) [17]. Insulin resistance was estimated by the *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR) index using the formula [fasting insulin (mIU/L) x fasting glucose (mmol/L)/22.5]. We also used the insulin resistance setting using the cutoff point HOMA-IR > 2.7 , set in the Brazilian population [18]. Glycated hemoglobin was analyzed by high-performance liquid chromatography (HPLC) - Variant Bio Rad®. Prediabetes (Impaired glucose tolerance) was determined by glucose 2 hours after an overload of 75 g of anhydrous glucose ≥ 140 and < 200 mg/dL.

Covariables. The following socio-demographic variables were investigated and categorized: age (years) and education (incomplete elementary, complete elementary, high school, university). Smoking was categorized as never, ex-smokers and smokers, while alcohol consumption was categorized as low (1-175g/week), moderate (176-350g/week) or high (≥ 350 g/week). Physical activity during leisure time was evaluated using the long version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) and categorized as low, moderate or high.

Depression was categorized as yes or no and the symptoms were assessed using the Clinical Interview Schedule-Revised (CIS-R). Arterial hypertension was defined according to antihypertensive use or by a blood pressure $\geq 140/90$ mmHg [13].

Laboratorial tests.

The enzymatic colorimetric method (ADVIA Chemistry 1200) was used for determining total cholesterol and high-density lipoprotein (HDL-C) cholesterol by the homogeneous colorimetric method without precipitation (ADVIA1200 Siemens®). Triglycerides were measured using the glycerol phosphate peroxidase colorimetric method (ADVIA1200 Siemens®). LDL-cholesterol (LDL-C) was estimated using the Friedewald equation, and for triglyceride levels lower or equal 400 mg/dL, the dosage by homogeneous enzymatic colorimetric method without precipitation was used (ADVIA Chemistry 1200). HDL-C and LDL-C were also used as covariables [13].

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the STATA™ software, v. 13.0. The categorical variables were expressed as frequencies and percentages. Continuous variables were described as the mean and standard deviation or the median and interquartile range, depending on the data distribution normality, and were evaluated using histograms, asymmetry coefficients Skewness and Kurtosis. For univariate analyzes we used the Pearson's and Spearman's correlations for the continuous variables to examine the correlation of the potential risk factors for cognitive performance. Student's T and Mann Whitney's tests were used to compare the means and the medians, respectively. ANOVA test or Kruskal Wallis was used to compare proportions or to compare the means or medians of the cognitive tests, among the potential risk factors with more than two categories. All variables with $p < 0.20$ in univariate analysis were pre-selected for multivariate analysis. Multivariate linear regression analysis was performed to estimate the relationships among of cognitive tests, adiposity markers (BMI, waist), insulin resistance markers (HOMA-IR) and prediabetes in each sex. We serially adjusted for age and education (model 1), additionally for arterial hypertension and depression (model 2) and finally, included variables linked to physical activity, smoking, alcohol consumption, HDL-C and LDL-C (model 3). We used multiple linear regression for memory (Word-list learning, word-list delayed recall and word recognition tests) and VFT tests because their scores presented normal distributions. We used a generalized linear model (GLM) with logarithmic link and gamma distribution to measure the differences between categories of explanatory variables for the outcomes trail making test B tests because of the skewed distribution of these variables. We chose to use GLM instead of a linear regression model with log-transformed response because the interpretation of the parameters generated by the analysis are much easier to understand than the geometric means generated by back transforming log linear regression parameters. In a GLM, the exponentiation of the mean response represents the ratio of the arithmetic means (AMR) of the compared categories which are in the same scale of the original response variable, i.e. words or seconds [19].

Results

Almost 57% of participants were female (6.053), and the means age of the group was 49.4 ± 7.4 years. The population has a high education level, with 55.5% of respondents having completed university level; predominantly sedentary (76.6%), and non-smokers (59.5%). Overweight is frequent (59.5%) and 18.8 % of participants were obese. The HOMA-IR median value was 1.5 (interquartile range: 0.82 to 2.5), and 21.3% of participants had a HOMA-IR greater ≥ 2.7 . The mean insulin level was 5.8 mcUI/mL (interquartile range: 3.3 to 9.6

mcUI/mL), and 15.6% of participants had an insulin level above 12.2 mUI/L, a cutoff previously associated with insulin resistance [11] (Table 1).

The univariate correlates of cognitive functioning are shown in supplementary material (Table 1 supplementary). There was a strong inverse correlation between age and years of education in all cognitive tests. Waist was not associated with cognitive performance in men. The presence of hypertension, depression, smoking, physical activity, alcohol use, LDL-C and HDL-C were selected for final statistical models for both sexes.

The multivariate correlates of cognitive functioning are depicted in Table 2, 3 and 4. Among women, the final models of linear regression analysis showed that BMI and HOMA-IR were inversely associated with cognitive performance in almost all cognitive tests. Higher BMI was associated with poorer phonemic verbal fluency (β -0.03[-0.05;-0.01] adjusted R^2 (R^2)= 0.12) and memory (β -0.06[-0.08;-0.03] R^2 =0.14). HOMA-IR was associated with poorer phonemic verbal fluency (β -0.09[-0.16;-0.02] R^2 =0.12) and memory (β -0.18[-0.26;-0.09] R^2 =0.14). There was no significant association of cognitive performance and prediabetes. BMI and HOMA-IR were not associated with semantic fluency among women. Waist was associated with memory (β -0.01[-0.02;-0.003] p <0.01) and phonemic verbal fluency (β -0.01[-0.02;0.002] p =0.02) data not shown.

The final models in men showed that prediabetes was associated with poorer memory (β 0.57[-0.94;-0.20] (R^2 =0.18), and poorer phonemic verbal fluency (β -0.33[-0.60;-0.05] (R^2 =0.17). Prediabetes was not associated with semantic fluency after age and education adjustments (p =0.32). Among male participants, there was no significant association of cognitive performance with BMI and HOMA-IR.

The performance on trail making B test was not associated with markers of insulin resistance or adiposity, or with prediabetes, but was associated with arterial hypertension. (AMR: 1.05; IC95%: 1.02 to 1.08 and AMR: 1.04; IC95%: 1.01 to 1.06 in women and men, respectively). (Table 2 supplementary).

Discussion

At the baseline of this large Brazilian cohort, correlates of cognitive performance and adiposity markers, insulin resistance and glycemic level were different in men and women, after adjustments for age, education, hypertension, depression, physical activity, smoking, alcohol use, and lipids.

In general, obesity may precede insulin resistance and the onset of type 2 diabetes. Obesity related metabolic dysfunction is also independently associated with brain alterations and may impair cognitive function [20]. Higher BMI was inversely associated with memory and verbal fluency tests performance in women, and had no association with trail making B test, at baseline of ELSA-Brasil. At Baltimore Longitudinal Study of Aging, a baseline crosssectional analysis with participants of 19 to 93 years (mean 55.5) and high education (mean 16.7 years) showed that obesity indices were also associated with lower performance in different cognitive domains [7]. It is noteworthy that, at the baseline of ELSA- Brasil cohort, BMI was associated with poorer cognitive performance just among women. An increase in adiposity is associated with an increase in insulin resistance, inflammation, and risk of cardiovascular disease [21]. However, in our study, insulin resistance seems to be the important component, explaining the link between adiposity and cognitive performance.

Besides, at a baseline cohort from a developed country, lower cognitive performance was associated with hyperinsulinemia (fasting insulin levels and HOMA-IR), results partially similar to ELSA-Brasil, because only women had this association in our study [11]. The longitudinal analysis of this same cohort evidenced higher decline in cognitive function in participants with higher insulin resistance, over six years [11].

A cross-sectional analysis of a middle-aged Finnish cohort demonstrated that higher HOMA-IR values were also associated with worse verbal fluency among women [22]. The findings of ELSA-Brasil and the Finnish studies suggest that insulin levels affect cognitive performance differently according to gender and both suggest that HOMA-IR could be an early marker of increased risk to cognitive decline in women [22]. The same Finnish authors presented the longitudinal data of this same cohort, after 11 years of follow-up. They concluded that higher serum fasting insulin and insulin resistance had predicted poorer verbal fluency and a steeper decline in verbal fluency in a representative sample of an adult population. Prevention and treatment of insulin resistance might help reduce cognitive decline later in life [23]. Experimental and neuroimaging methods evidence that insulin affects learning and memory [24]. Some authors believe that cognition depends more critically on insulin in women than in men. Insulin's beneficial effect on hippocampus-dependent memory functions is more pronounced in women [25]. The mechanism leading to this difference is still not identified, although brain estrogen signaling pathways may have a role.

Our results were partially similar from a French cross-sectional study that evaluated 1,172 participants, mean age 50 ± 8.1 years old, median of 14 (12-17) years of education, using as cognitive tests the word-list learning, digit symbol substitution test, word fluency test and stroop test. They concluded that poor cognitive performance is associated with adiposity and hyperglycemia in healthy middle-aged people [4]. In this population of adults without diabetes, adiposity and a high level of HbA1c were both associated with poor cognitive performance in tests assessing processing speed. Waist circumference was linked to poor cognitive performance in men but not in women. These different results from ELSA-Brasil were probably due to the smallest sample of patients with hyperinsulinemia in the French cohort, with only 49 (4.2%) of the participants with insulin >12.2 mUI/L and 68 (5.8%) with HOMA-IR >2.6 , whereas we found about 16% of the participants with insulin >12.2 mUI/L and 23% with HOMA-IR >2.7 . In addition, the sociocultural context of the two populations may have an impact on the results, as they have different educational achievements, eating habits and lifestyle.

For a long time, it was believed that brain glucose metabolism was independent of insulin, but now it is thought that this hormone has neuromodulator effects that promote synapse plasticity. There is speculation about a complex molecular mechanism in which brain insulin action dysfunction results in abnormal intracellular signaling, culminating in synaptic failure and memory decline [26]. Currently, several studies support the relationship between cognitive impairment and dysfunction of central insulin action [26- 28]. Glucose intolerance and insulin resistance are reported to be associated with increased risk of cognitive impairment through mechanisms related to chronic inflammation, the development of vascular disease, and, finally, effects on amyloid and tau protein metabolism [29].

A study described a pro-inflammatory signaling pathway that is mediated by the cytokine TNF- α and a dsRNA-dependent protein kinase (PKR), which cause synapse loss and memory dysfunction in animal models. In that study, the stimulation of neuronal signaling using insulin blocked this toxic mechanism and reversed cognitive impairment in mice [30]. A study in humans demonstrated that cerebrospinal fluid insulin levels decreased during the initial stage of Alzheimer's disease. This reduction was first detected in women with mild cognitive impairment [31]. Other authors have also suggested the possibility that these pathophysiological mechanisms result in decreased cerebral insulin levels, despite peripheral hyperinsulinemia [26, 32].

Another important association found in our study was between the prediabetes and cognitive performance in men. There is also growing evidence that high normal blood glucose is associated with cognitive decline. Studies report a right association between glycaemia and risk of dementia in older adults with and without diabetes, as well as associations between poor

glucose metabolism and reduced executive function in middle age, between insulin resistance and brain atrophy in middle age, and between high fasting blood glucose and lower memory scores, hippocampal atrophy and reduced hippocampal microstructure in older adults without diabetes [33]. Potential mechanisms for this observation include the fact that, for a given BMI, men are less insulin sensitive than women [34]. Middle aged men generally have higher fasting glucose levels and lower HDL-cholesterol levels than women of a similar age even after adjusting for BMI. Fat distribution differs by sex and, in general, men have greater visceral and hepatic fat compared with women [34]. Women have greater amounts of “benign” subcutaneous fat than men and thus the present observations are reliable with the hypothesis that women need to accumulate greater total adiposity to develop harmful ectopic fat deposition and produce the extent of insulin resistance required to develop diabetes [35]

There were not association with markers of adiposity, insulin resistance and prediabetes and the trail making test B. Only hypertension remained in the final model the trail making test B. The absence of this association may be due to the younger age of the study population and may corroborate the initial intent of this investigation, trying to find associations in people without diseases that may influence cognitive performance. Hypertension itself independently contributes to cognitive decline in middle-aged cohort studies. Almost all studies that have examined the association of hypertension with declining cognition have found a positive association between the two factors [36, 37].

After all adjustments, higher education increased the chance of higher cognitive performance in all cognitive tests, among women and men, with a dose-response gradient. As previously demonstrated in ELSA-Brasil and other studies, we showed that cognitive performance can be strongly influenced by sociodemographic characteristics, including age and education [16, 38, 39]. Moreover, longitudinal and cross-sectional studies have demonstrated a strong association between socioeconomic factors and early changes in cognitive function in adults [40]. The early exposure to unfavorable social and nutritional conditions are considered harmful especially regarding cognitive decline. Prevention to cognitive impairment and dementia should start in the earliest stages of life and be maintained to senescence.

The strengths of the present study include the large sample size and the methodological rigor in the collection of sociodemographic, anthropometric, cognition tests and laboratory data. It is a great opportunity to investigate cognition performance in a developing country cohort. However, this study has some limitations. Its cross-sectional design means that one cannot infer any causal relationship between cognitive performance and the associated variables. The investigation of the same variables in the follow-up of this cohort may shed more light on the subject. HOMA-IR was used to characterize insulin resistance. Although the hyperinsulinemic-euglycemic clamp is the gold standard for evaluating insulin resistance, such testing is not feasible in large epidemiological studies because of the complexity of the procedure. The ELSA-Brasil baseline does not include data on adiposity markers related to body composition, such as body fat percentage.

In conclusion, in the present study, we found that both adiposity markers and insulin resistance were significantly associated with cognitive performance in middle-aged women without diabetes. Among male participants, there was a significant association of poorer cognitive performance with prediabetes. Prospective studies can ascertain the value of these findings in relation to the risk of medium or long-term cognitive impairment, indicating the need for measures that encourage healthy lifestyles and thus, potentially, prevent the early development of obesity and diabetes. The clear impact of sociodemographic factors on the cognitive function of this adult and middle-aged population reinforces the importance of public policies that promote the improvement of living conditions in developing countries in order to preserve health as the population become old.

Acknowledgements

The authors thank all participants and the staff of the ELSA-Brasil for their important contributions.

Statement of assistance: The authors give special thanks to Fernando Henrique Pereira for statistical consultation

Funding The ELSA-Brasil study was supported by the Brazilian Ministry of Health (Science and Technology Department) and the Brazilian Ministry of Science and Technology (Financiadora de Estudos e Projetos and CNPq National Research Council) (grants 01 060010.00 RS, 01 06 0212.00 BA, 01 06 0300.00 ES, 01 06 0278.00 Mg, 01 06 0115.00 SP, 01 06 0071.00 RJ).

Duality of interest The authors declare no conflict of interest.

Contribution statement MMT wrote the manuscript. MMT, VMAP and MFHSD planned the study and analyzed the data. VMAP, SMB, MIS, BBD, AMRB, PGV, RCF and MFHSD critically reviewed and edited the manuscript for important intellectual content. MJMF, LFA and EAC helped with the statistical analysis of the data. All authors approved the final version of the manuscript. MMT is the guarantor of this work.

References

1. Ferri P, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes R, Rimmer E, Sczufca M (2005) Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 366:2112-2117.
2. de la Monte SM, Wands JR (2005) Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 7: 4561
3. Debette S (2013) Vascular risk factors and cognitive disorders. *Revue Neurologie* 169:757 - 764
4. Sanz CM, Ruidavets JB, Bongard V, Marquié JC, Hanaire H, Ferrières J, Andrieu S (2013) Relationship between markers of insulin resistance, markers of adiposity, HbA1c, and cognitive functions in a middle-aged population-based sample: the MONA LISA study. *Diabetes Care* 36(6):1512-21
5. Cournot M, Marquie J, Ansiau D, Martinaud C, Fonds H, Ferrieres J, et al. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology*. 2006;67(7):1208-14
6. Dahla AK, Hassing LB (2013) Obesity and Cognitive Aging. *Epidemiologic Reviews* 35:22-32
7. Gunstad J, Lhotsky A, Wendell CR, Ferrucci L, Zonderman AB (2010) Longitudinal Examination of Obesity and Cognitive Function: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neuroepidemiology* 34:222-229
8. Stoeckel LE, Arvanitakis Z, Gandy S, Small D, Kahn CR, Alvaro PL, Pawlyk A, Sherwin R, Smith P (2016) Complex mechanisms linking neurocognitive dysfunction to insulin resistance and other metabolic dysfunction. *Review. F1000 Research* 5:353
9. Hassing LB, Dahl AK, Thorvaldsson V, Berg S, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B (2009) Overweight in midlife and risk of dementia: a 40-year follow-up study. *Int J Obes* 33(8):893-8
10. Okereke O, Hankinson SE, Hu FB, Grodstein F (2005) Plasma C peptide level and cognitive function among older women without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 165:1651-1656,
11. Young SE, Mainous AG, Carnemolla M (2006) Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middle-aged cohort ARIC study. *Diabetes Care* 29:2688-2693

12. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, Vigitel, 2013 [Surveillance of Risk and Protective Factors for Chronic Diseases, Vigitel, 2013]. Brasília: Ministério da Saúde
13. Aquino E, Barreto S, Benseñor I, Carvalho M, Chor D, Duncan B (2012) Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol.* 175(4):315-24
14. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. ELSA Brasil: maior estudo epidemiológico da América Latina. *Rev Saude Publica.* 2009;43(1)
15. Schmidt M I, Hoffmann J F., Diniz M D F S, Lotufo PA, Griep R H, Bensenor I M, Duncan BB (2014) High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia—the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Diabetology & metabolic syndrome*, 6(1):123.
16. Passos VMA , Caramelli P, Benseñor I, Giatti L, Barreto S M (2014) Methods of cognitive function investigation in the Longitudinal Study on Adult Health (ELSA-Brasil) *Sao Paulo Med J.*132(3):170-71
17. Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, Mill JG, Lotufo PA, Pereira AC, Bensenor IM(2013) Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica.* 47(Suppl 2):63-71.
18. Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC (2009) HOMA1-IR and HOMA2IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 53: 281-287.
19. Lindsey LK, Jones B(1998) Choosing among generalized linear models applied to medical data. *Statistics in Medicine* 17:59-68.
20. Yoon.S, Cho.H, Kim.J et al. (2017) Brain changes in overweight/obese and normal-weight adults with type 2 diabetes mellitus, *Diabetologia*, vol. 60, pp. 1207–1217.
21. Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, Birdsill AC, Johnson SC, Christian BT, Okonkwo OC, La Rue A, Hermann BP, Kosciak RL, Jonaitis EM, Sager MA, Asthana S (2015) Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults at risk for Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 72(9):1013-20
22. Ekblad LL, Rinne JL, Puukka LJ, Laine HK, Ahtiluoto SE, Sulkava RO, Viitanen MH, Jula AM (2015) Insulin resistance is associated with poorer verbal fluency performance in women *Diabetologia.*58(11):2545-53
23. Ekblad LL, Rinne JL, Puukka P, Laine H, Ahtiluoto S, Sulkava R, Viitanen M, Jula A (2017) Insulin Resistance Predicts Cognitive Decline: An 11-Year Follow-up of a Nationally Representative Adult Population Sample *Diabetes Care* 40 (6) 751-758;
24. Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, Fritsche A, Preissl H, Häring HU(2016) Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiol Rev* 96: 1169-1209
25. Benedict C, Kern W, Schultes B, Born J, Hallschmid M(2008) Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1339 1344
26. De Felice, FG (2013) Alzheimer's disease and insulin resistance: translating basic science into clinical applications. *J. Clin. Invest* 123: 531-539
27. Adzovic L, Lynn AE, D'Angelo HM, Crockett AM, Kaercher RM, Royer SE, Hopp SC, Wenk G L(2015) Insulin improves memory and reduces chronic neuroinflammation in the hippocampus of young but not aged brains. *J Neuroinflammation* 2:12-63
28. El Khoury NB, Gratuze M, Papon MA, Bretteville A, Planel E (2014) Insulin dysfunction and Tau pathology. *Front Cell Neurosci* 11:8-22.
29. Schrijvers EMC, Witteman JCM, Sijbrands EJG, Hofman A, Koudstaal PJ(2010) Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease The Rotterdam Study *Neurology* 75(22): 1982–1987.
30. Lourenco MV, Clarke J R, Frozza R L, Bomfim TR, Forny-Germano L, Batista AF, (2013) TNF- α mediates PKR-dependent memory impairment and brain IRS-1 inhibition induced by Alzheimer's β amyloid oligomers in mice and monkeys. *Cell Metab.* 18: 831–843
31. Gil-Bea F J, Solasb M, Solomona A, Muguetac C , Winblada B , Kivipeltoa M, Ramirezb M.J, Cedazo-M'inguez A(2010) Insulin Levels are Decreased in the Cerebrospinal Fluid of Women with Prodromal Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 22 405–413

32. Heni M, Kullmann S, Preissl H, Fritsche A, Häring HU. Impaired insulin action in the human brain: causes and metabolic consequences. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 701–711
33. Anstey KJ, Sargent-Cox K, Eramudugolla R, Magliano DJ, Shaw JE (2015). Association of cognitive function with glucose tolerance and trajectories of glucose tolerance over 12 years in the AusDiab study. *Alzheimers Res Ther* 7:48.
34. Geer EB, Shen W (2009) Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gend Med* 6(Suppl 1):60–75
35. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM et al (2011) Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia* 54:3003–3006
36. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M (2001) Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology* 56(1):42-8
37. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia: a review. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(3):24.
38. Fitzpatrick AL, Rapp SR, Luchsinger J, Hill-Briggs F, Alonso A, Gottesman R, Lee H, Carnethon M, Liu K, Williams K, Sharrett AR, Frazier-Wood A, Lyketsos C, Seeman T(2015) Sociodemographic Correlates of Cognition in the MultiEthnic Study of Atherosclerosis (MESA) *Am J Geriatr Psychiatry* 23(7):684-97
39. de Azeredo Passos VM, Giatti L, Bensenor I, Tiemeier H, Ikram MA, de Figueiredo RC(2015) Education plays a greater role than age in cognitive test performance among participants of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *BMC Neurol*;15(1):191.
40. Araújo LF, Giatti L, Chor D, Passos VM, Barreto SM(2014) Maternal education, anthropometric markers of malnutrition and cognitive function (ELSA-Brasil). *BMC Public Health* 14:673.

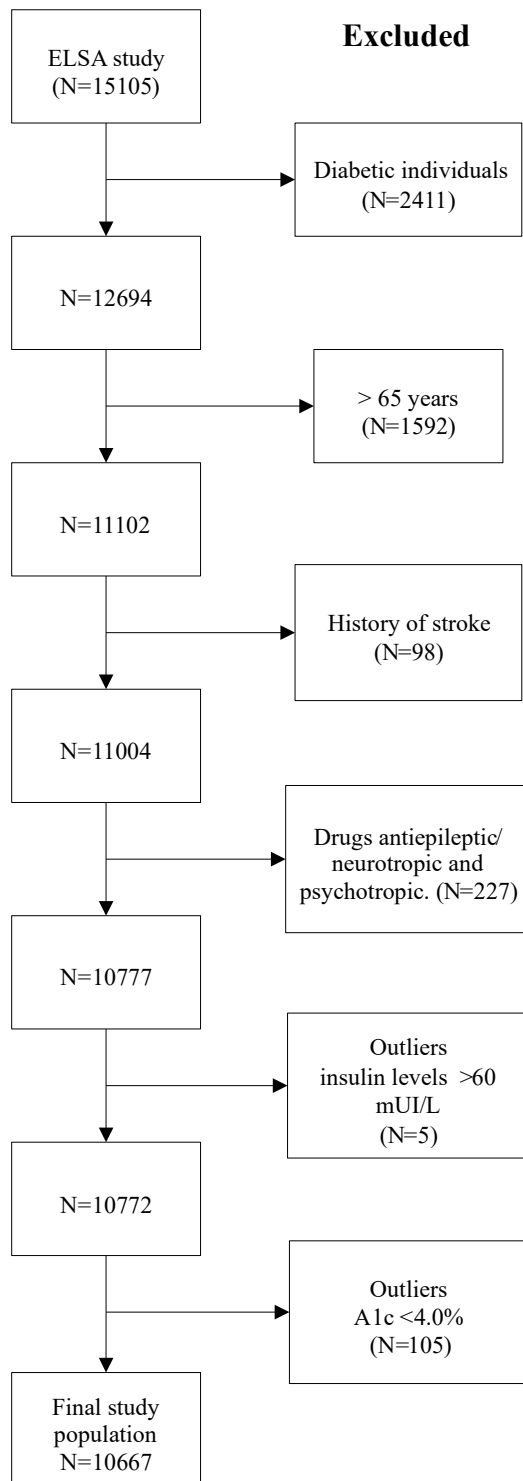


Fig. 1 The study population selection process

Table 1- Characteristics of the study population of ELSA-Brasil (2008-2010)

Characteristics	Total population	Men	Women		
<i>Demographics</i>			Range		Range
n (%)	10,667(100)	4,614(43.3)		6,053(56.8)	
Age (years), mean±SD	49.4 ±7.4	49.1 ±7.4	35.0-64.0	49.6 ±7.4	35.0-64.0
Age, years, n (%)					
35-54 years	7,733(72.5)	3,415(74.0)		4,318(71.3)	
55-65 years	2,934(27.5)	1,199(26.0)		1,735(28.7)	
Education, n (%)					
Incomplete elementary	410(4.0)	259(5.6)		151(2.5)	
Complete elementary	593(5.5)	343(7.4)		250(4.1)	
High school	3,737(35.0)	1,589(34.5)		2,148(35.5)	
University degree	5,927(55.5)	2,423(52.5)		3,504(57.9)	
<i>Markers of adiposity and insulin resistance, and laboratorial tests</i>					
Body mass index,(kg/m ²), mean±SD	26.5±4.5	26.5±4.1	18.5-38.4	26.4 ± 4.8	15.8-53.9
Waist circumference (cm), mean±SD	89.2 ±12.2	93.6±11.1	70.7-112.9	85.8±11.8	56.4-139
Fasting insulin (mcUI/ml),median[IQ]	5.8 [3.3-9.6]	6.1[3.5-10.5]		5.6[3.1-8.9]	
Fasting plasma glucose (mg/dl), mean±SD	103.1± 8.5	105.5 ± 8.6	80-125	101.2 ± 8.3	54-125
HOMA-IR, median[IQ]	1.5[0.82-2.5]	1.6[0.9-2.8]		1.4[0.8-2.3]	
HbA1c (%),mean±SD	5.2±0.5	5.2 ± 0.5	4.0-6.4	5.2 ± 0.5	4.0-6.4
Triglycerides, median[IQ]	108[78-155]	126[89-185]		126[89-185]	
HDL-C (mg/dl) mean±SD	57.4 ± 14.5	51.0 ± 12.0	25-162	62.2 ± 14.5	27-146
LDL-C (mg/dl), mean±SD	131.9 ± 34	133.2± 34.8	32-515	131.1 ± 33.4	33-411
<i>Cognitive function</i>					
Word-list learning,mean±SD	21.5±3.8	20.7±3.9	6-30	22.2±3.6	0-30
Word-list delayed recall, median[IQ]	7[6-9]	7[5-8]		8[6-9]	
Word recognition test, median[IQ]	10[9-10]	10[9-10]		10[10-10]	
Phonemic verbal fluency test,mean±SD	12.9±4.4	12.7±4.5	0-31	13.1±4.4	0-31
Semantic verbal fluency test,mean±SD	18.9±5.3	18.7±5.5	3-45	19.1±5.1	3-44
Trail-making test B, median[IQ]	91[70-125]	90[69-126]		91[71-124]	
<i>Habits and comorbidities</i>					
Physical activity level, n (%)					
Low	8,031(76.6)	3,298(72.7)		4,733(79.6)	
Moderate	1,402(13.4)	676(14.9)		726(12.2)	
High	1,049(10.0)	562(12.4)		487(8.2)	
Smoking, n (%)					
Never	6,343(59.5)	2,528(54.8)		3,815(63.0)	
Former	2,918(27.3)	1,419(30.7)		1,499(24.8)	
Current	1,406(13.2)	667(14.5)		739(12.2)	
Alcohol consumption (g/week), n (%)					
1-175	9,771(91.6)	3,868(83.8)		5,903(97.5)	
176-350	647(6.1)	534(11.6)		113(1.9)	
>350	249(2.3)	212(4.6)		37(0.6)	
Prediabetes, n (%)	2,509(23.5)	1,199(26.0)		1,310(21.6)	
Hypertension, n (%)	2,824(26.5)	1,412(30.6)		1,412(23.3)	
Depression, n (%)	470(4.7)	120(2.8)		350(6.2)	

±SD- standard deviation; [IQ]- Interquartile range; HOMA-IR- Homeostasis model assessment for insulin resistance; HbA1c- glycated hemoglobin; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol

Electronic supplementary material (ESM)

Table 1 supplementary - Correlations and univariate analysis between potential risk factors for cognitive decline and various dimensions of cognitive function

Characteristic	Memory		Semantic verbal fluency		Phonemic verbal fluency		Trail – making test B	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
Age^f (years)	-0.19 P<0.01	-0.13 P<0.01	-0.15 P<0.01	-0.16 P<0.01	-0.12 P<0.01	-0.10 P<0.01	0.24 P<0.01	0.26 P<0.01
Education^d								
Incomplete								
Complete	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01
High school								
University								
BMI^f (kg/m²)	-0.03 P=0.02	-0.13 P<0.01	0.03 P=0.04	-0.07 P<0.01	-0.02 P=0.20	-0.08 P<0.01	0.04 P=0.01	0.10 P<0.01
Waist^f (cm)	-0.01 P=0.68	-0.12 P<0.01	0.07 P<0.01	-0.06 P<0.01	0.01 P=0.35	-0.08 P<0.01	-0.01 P=0.87	0.09 P<0.01
FPG^f (mg/dL)	-0.07 P<0.01	-0.10 P<0.01	-0.08 P<0.01	-0.08 P<0.01	-0.07 P<0.01	-0.08 P<0.01	0.08 P<0.01	0.11 P<0.01
HbA1c^f (%)	-0.08 P<0.01	-0.08 P<0.01	-0.02 P=0.18	-0.08 P<0.01	-0.04 P=0.02	-0.06 P<0.01	0.07 P<0.01	0.13 P<0.01
HDL-C^f	0.04 P=0.06	0.04 P=0.01	0.01 P=0.80	0.04 P=0.01	0.02 P=0.19	0.03 P=0.02	-0.04 P=0.02	-0.02 P=0.13
LDL-C^f	-0.01 P=0.51	-0.04 P=0.01	0.01 P=0.51	-0.03 P=0.01	0.02 P=0.17	-0.04 P<0.01	-0.03 P=0.04	0.08 P<0.01
Fasting insulin^f (mcUI/ml)	-0.01 P=0.49	-0.07 P<0.01	0.03 P=0.08	-0.02 P=0.06	0.01 P=0.73	-0.05 P=0.01	-0.02 P=0.23	0.01 P=0.37
HOMA-IR^f	-0.02 P=0.22	-0.08 P<0.01	0.01 P=0.27	-0.03 P=0.01	-0.01 P=0.89	-0.06 P<0.01	-0.01 P=0.49	0.02 P=0.07
Triglycerides^f (mg/dL)	-0.06 P<0.01	-0.08 P<0.01	-0.03 P=0.02	-0.07 P<0.01	-0.03 0.05	-0.06 P<0.01	0.06 P=0.01	0.07 P<0.01
Physical activity^d								
high	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01
moderate								
low								
Smoking^d	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01
Never								
Former								
Current								
Alcohol consumption^d								
(g/week)								
1-175								
176-350								
>350	P<0.01	P<0.01	P=0.50	P=0.49	P=0.01	P=0.01	P=0.23	P=0.22
Prediabets^b	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01
Hypertension^b	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01
Depression^b	P=0.18	P=0.01	P=0.99	P=0.04	P=0.28	P=0.60	P=0.06	P=0.01

Memory = Sum of learning, recall and word recognition test; BMI- Body mass index; Waist- Waist circumference; FPG- Fasting plasma glucose; HbA1c- glycated hemoglobin; HDL-C- high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C- low-density lipoprotein cholesterol; HOMAIR- Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; ^aTwo-sample T test to compare means, ^bTwo-sample Wilcoxon rank-sum (MannWhitney) test skewed distributions, ^cANOVA test to compare means among more than 2 groups, ^dKruskal Wallis test to compare median among more than 2 groups. ^ePearson's correlation for normal distribution variables, ^fSpearman's correlation for non-normal distribution variables. Variables with a p-value less than 0.20 were selected for the multivariate analysis.

Table 2- Multivariate linear regression analysis between adiposity marker (BMI) and memory (learning, recall and word recognition tests) and phonemic verbal fluency in middle-aged women without diabetes. ELSA-Brasil (2008-2010) n=6,053

Adiposit marker (BMI)								
Cognitive teste	Memory (learning, recall and word recognition tests)				Phonemic verbal fluency			
	Model 1	Model 2	Model 3	Final	Model 1	Model 2	Model 3	Final
	β[CI95%]	β[CI95%]	β[CI95%]	β[CI95%]	β[CI95%]	β[CI95%]	β[CI95%]	β[CI95%]
	R²0.14	R²0.14	R²0.14	R²0.14	R²0.11	R²0.10	R²0.12	R²0.12
Body mass index	-0.06[-0.08,-0.03]***	-0.06[-0.09,-0.03] ***	-0.05[-0.08,-0.03]***	-0.06[-0.08,-0.03]***	-0.03[-0.05,-0.01]*	-0.03[-0.05,-0.01]*	-0.03[-0.05,-0.01]*	-0.03[-0.05,-0.01]*
Age	-0.07[-0.09,-0.06]***	-0.08[-0.09,-0.06]***	-0.08[-0.10,-0.06]***	-0.07[-0.09,-0.06]***	-0.04[-0.05,-0.02]***	-0.03[-0.05,-0.01]***	-0.04[-0.06,-0.03]***	-0.04[-0.06,-0.03]***
Education years								
Incomplete Elementary	1	1	1	1	1	1	1	1
Complete elementary	2.48[1.45,3.51]* **	2.05[0.96,3.14]* **	2.50[1.46,3.54]* **	2.48[1.45,3.5] ***	1.21[0.38,2.05]**	1.07[0.17,1.97]*	1.16[0.32,2.00]**	1.19[0.36,2.04]* *
High school	5.04[4.18,5.90]* **	4.57[3.37,5.49]* **	4.94[4.07,5.80]* **	5.02[4.16,5.88]***	3.62[2.93,4.31]***	3.38[2.64,4.13]** *	3.53[2.84,4.23]** *	3.60[2.91,4.30]* **
University degree	7.68[6.82,8.53]* **	7.28[6.37,8.19]* **	7.50[6.64,8.36]* **	7.60[6.75,8.46]***	5.59[4.91,6.27]***	5.30[4.57,6.04]** *	5.49[4.80,6.18]** *	5.59[4.90,6.28]* **
Smoking No			1	1			1	1
Former			-0.22[0.52,0.08]	-0.17[0.47,0.12]			0.47[0.22,0.72]** *	0.47[0.22,0.71]* **
Current			-0.64[-1.04,-0.24]**	-0.65[-1.04,-0.26]**			0.19[-0.15,0.52]	0.17[-0.15,0.50]
▪ β[CI95%] – coefficient β and 95% confidence interval; R2-R2 adjusted. Model 0- BMI and Memory test/ Phonemic verbal fluency; Model 1- adjusted for age, education ▪ Model 2- Model 1 plus hypertension, depression.; Model 3- Model 2 plus physical activity, smoking, alcohol use, HDL-C and LDL-C ▪ Final models included variables with p<0.05. e com *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001								

Table 2 supplementary. Performed generalized linear model (arithmetic mean ratio) final models of hypertension and Trail making test B in middle-aged women and men without diabetes.

Hypertension women		
Trail making test B	exp(b)	[IC95%]
Hypertension	1.05***	1.02 to 1.08
Age(years)	1.01***	1.01to 1.01
Education		
Incomplete	1	1
Complete	0.83**	0.75 to 0.93
High school	0.66***	0.60 to 0.72
University	0.49***	0.45 to 0.53
Smoking		
No	1	1
Former	0.96**	0.94 to 1.00
Current	0.98	0.95 to 1.01
A1c	1.04***	1.02 to 1.07
Hypertension men		
Trail making test B	exp(b)	[IC95%]
Hypertension	1.04**	1.01 to 1.06
Age (years)	1.01***	1.01to 1.02
Education		
Incomplete	1	1
Complete	0.91*	0.84 to 0.99
High school	0.69***	0.64 to 0.74
University	0.47***	0.44 to 0.50
Smoking		
No	1	2
Former	0.96**	0.93to 0.98
Current	0.98	0.94to 1.01

A1c- glycated hemoglobin ; *p<0.05 ; **p<0.01; ***p<0.001;:Model 1- Hypertension and Trail making test B; Model 2-Model 1 plus age, education; Model 3- Model 2 plus physical activity, smoking, alcohol use; Model 4- Model 3 plus A1c and LDL-C.

Table 3- Multivariate linear regression analysis between insulin resistance (HOMA-IR) and memory (learning, recall and word recognition tests) and phonemic verbal fluency in middle-aged women without diabetes. ELSA-Brasil (2008-2010) n=6,053

Cognitive test	Memory (learning, recall and word recognition tests)				Phonemic verbal fluency			
	Model1	Model 2	Model 3	final	Model 1	Model 2	Model 3	final
	β [CI95%] R ² 0.14	β [CI95%] R ² 0.14	β [CI95%] R ² 0.14	β [CI95%] R ² 0.14	β [CI95%] R ² 0.11	β [CI95%] R ² 0.10	β [CI95%] R ² 0.12	β [CI95%] R ² 0.12
HOMA-IR	-0.17[-0.25, -0.09]***	-0.20[-0.28, -0.11]***	-0.15[-0.24, -0.07]**	-0.18[-0.26, -0.09]***	-0.09[-0.16, -0.02]**	-0.09[-0.17, -0.16]**	-0.09[-0.17, -0.16]**	-0.09[-0.16, -0.02]**
Age (years)	-0.08[-0.09, -0.06]***	-0.08[-0.09, -0.06]***	-0.08[-0.10, -0.06]***	-0.08[-0.09, -0.06]***	-0.04[-0.05, -0.03]***	-0.03[-0.05, -0.02]***	-0.04[-0.06, -0.03]***	-0.04[-0.06, -0.03]***
Education								
Incomplete	1	1	1	1	1	1	1	1
Complete elementary	2.51[1.48, 3.54]***	2.08[0.99, 3.17]***	2.52[1.46, 3.52]***	2.51[1.47, 3.53]***	1.22[0.39, 2.06]**	1.09[0.19, 1.99]**	1.18[0.34, 2.01]**	1.21[0.37, 2.04]**
High school	5.07[4.20, 5.93]***	4.59[3.68, 5.51]***	4.96[4.15, 5.88]***	5.04[4.18, 5.90]***	3.63[2.94, 4.32]***	3.39[2.65, 4.14]***	3.54[2.85, 4.23]***	3.61[2.92, 4.30]***
University degree	7.76[6.91, 8.61]***	7.36[6.46, 8.28]***	7.58[6.72, 8.43]***	7.69[6.84, 8.43]***	5.62[4.94, 6.30]***	5.34[4.60, 6.07]***	5.52[4.83, 6.21]***	5.62[4.94, 6.30]***
Smoking								
Never			1	1			1	1
Former			-0.23[-0.54, 0.06]	-0.19[-0.49, 0.10]			0.46[0.21, 0.71]***	0.46[0.21, 0.71]***
Current			-0.64[-1.03, -0.23]**	-0.64[-1.04, -0.25]**			0.19[-0.14, 0.52]	0.17[-0.15, 0.50]

▪ β [CI95%] – coefficient β and 95% confidence interval; R2-R2 adjusted

▪ Model 0- HOMA-IR and Memory/ Phonemic verbal fluency; Model 1-We adjusted the analysis for age, education

▪ Model 2- Model 1 plus hypertension, depression; Model 3- Model 2 plus physical activity, smoking, alcohol use, HDL-C and LDL-C

▪ Final models included variables with $p < 0.05$. e com * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Table 4- Multivariate linear regression analysis between prediabetes and memory (learning, recall and word recognition tests) and Phonemic verbal fluency in middle-aged men without diabetes. ELSA-Brasil (2008-2010) n=4,614

Cognitive test	Memory (learning, recall and word recognition tests)				Phonemic verbal fluency			
	Model 1 β [CI95%] R ² 0.18	Model 2 β [CI95%] R ² 0.17	Model 3 β [CI95%] R ² 0.18	FINAL β [CI95%] R ² 0.18	Model 1 β [CI95%] R ² 0.17	Model 2 β [CI95%] R ² 0.16	Model 3 β [CI95%] R ² 0.17	FINAL β [CI95%] R ² 0.17
Prediabetes	-0.61[-0.98, -0.25] **	-0.71[-1.10, -0.33] ***	-0.59[-0.97, -0.22] **	-0.57[-0.94, -0.20] **	-0.33[-0.60, -0.05] **	-0.29[-0.57, -0.03] *	-0.29[-0.56, -0.01] *	-0.33[-0.60, -0.05] *
Age (years)	-0.13[-0.16, -0.11] ***	-0.13[-0.15, -0.10] ***	-0.13[-0.15, -0.11] ***	-0.13[-0.15, -0.11] ***	-0.05[-0.06, -0.03] ***	-0.04[-0.06, -0.02] ***	-0.05[-0.07, -0.04] ***	-0.05[-0.07, -0.04] ***
Education								
Incomplete	1	1	1	1	1	1	1	1
Complete elementary	2.12[1.19, 3.05] ***	2.15[1.17, 3.14] ***	2.06[1.14, 3.00] ***	2.11[1.18, 3.03] ***	1.61[0.95, 2.28] ***	1.77[1.07, 2.48] ***	1.62[1.07, 2.49] ***	1.60[0.94, 2.27] ***
High school	4.14[3.36, 4.92] ***	4.17[3.34, 4.99] ***	4.09[3.31, 4.88] ***	4.12[3.34, 4.89] ***	3.49[2.94, 4.04] ***	3.58[3.00, 4.17] ***	3.51[3.02, 4.19] ***	3.50[2.95, 4.05] ***
University	7.46[6.70, 8.22] ***	7.43[6.62, 8.23] ***	7.29[6.52, 8.05] ***	7.30[6.54, 8.06] ***	5.84[5.31, 6.37] ***	5.92[5.36, 6.49] ***	5.89[5.43, 6.57] ***	5.90[5.36, 6.43] ***
Smoking								
Never			1	1			1	1
Former			-0.63[-1.01, -0.25] **	-0.60[-0.98, -0.23] **			0.33[0.05, 0.61] *	0.33[0.06, 0.61] *
Current			-0.81[-1.31, -0.31] **	-0.74[-1.22, -0.25] **			0.30[-0.06, 0.68]	0.26[-0.09, 0.62]
HDL-C			0.03[0.01, 0.04] ***	0.03[0.01, 0.04] ***			-	-

▪ β [CI95%] – coefficient β and 95% confidence interval; R2-R2 adjusted

Model 0- impaired glucose tolerance and Memory test/ Phonemic verbal fluency. Model 1-We adjusted the analysis for age, education

Model 2- Model 1 plus hypertension, depression. Model 3- Model 2 plus physical activity, smoking, alcohol use, HDL-C and LDL-C

* p<0.05; ** p<0.01; ***p<0.001 Final models included variables with p<0.05.

Considerações finais

Este é um trabalho de sonho para mim, pois as oportunidades de atuação são enormes, em vários tipos de competências diferentes, em um mesmo lugar. Raramente possuímos tanto conhecimento em áreas tão distintas. Com o crescente envelhecimento populacional brasileiro, as doenças neurodegenerativas e endócrinas têm se tornado cada vez mais um problema de saúde pública, por estarem relacionadas à maior dependência e mortalidade nessa população. O estudo de fatores de risco que afetam o desempenho cognitivo ao longo do curso de vida é de grande importância para subsidiar ações e políticas públicas que prolonguem o início do declínio cognitivo e promovam o envelhecimento saudável. Sabemos que as associações entre distúrbios glicêmicos e alterações da cognição podem influenciar significativamente o bem-estar dos indivíduos. A relevância do estudo merece destaque, porque se trata de coorte pioneira no nosso país e porque há crescentes taxas de incidência de indivíduos com diabetes, obesidade e comprometimento cognitivo nos países de média e baixa renda. Reconhecer alterações precoces nos testes da cognição em associação aos distúrbios metabólicos pode ser importante para potenciais intervenções futuras que contribuam para atenuar as consequências desfavoráveis, melhorando, dessa forma, o manejo desses problemas. Minha esperança para o futuro é que equipes multidisciplinares trabalhem juntas e façam descobertas que nos permitam prevenir algum declínio cognitivo que ocorra com o envelhecimento e impedir substancialmente o declínio físico e a fragilidade que acontecem com o envelhecimento. E, se conseguirmos fazer isso, mesmo que pouco, já será uma enorme contribuição para a sociedade.

Apêndice

Artigo I Versão em Português

TÍTULO

Associação entre diabetes *mellitus* e função cognitiva na linha de base de estudo multicêntrico brasileiro (ELSA-Brasil)

TÍTULO RESUMIDO

Diabetes e função cognitiva.

AUTORES

Mônica Maria Teixeira¹, Valéria Maria de Azeredo Passos^{1,4}, Sandhi Maria Barreto¹, Maria Inês Schmidt², Bruce Duncan², Aline Maria Rezende Beleigoli^{1,6}, Maria de Jesus Mendes Fonseca³, Pedro Guatimosim Vidigal¹, Larissa Fortunato Araújo^{1,5}, Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz¹

¹ Faculdade Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

² Faculdade Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

³ Ensino Nacional Saúde Pública Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

⁴ Faculdade Medicine, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

⁵ Departamento de Saúde Comunitária Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil

⁶ Universidade Adelaide, Austrália

✉ Mônica Maria Teixeira

monicamariateixeira@gmail.com

Avenida Professor Alfredo Balena, 110

Hospital Borges da Costa – ELSA-MG

Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil - 30.130-100

Fone: 55-31-987635964 /55-31-34099140 Fax: 55-31-34099745

RESUMO

Objetivo: Este estudo tem por objetivo investigar se o diabetes mellitus (diabetes) está associado a alterações precoces do desempenho cognitivo.

Projeto de pesquisa e método: Trata-se de estudo transversal com 14480 participantes com idade entre 35 e 74 anos, da linha de base de uma coorte em um país em desenvolvimento, Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), no período de 2008 a 2010. Para avaliação da cognição usamos testes nos domínios de memória imediata, memória tardia, memória de reconhecimento, testes de fluência verbal semântica e fonêmica e teste de trilhas versão B. A variável de exposição de interesse foi definida como sem diabetes, diabetes preexistente e recém-diagnosticado no estudo. Realizou-se regressão linear múltipla e regressão linear generalizada com ligação logarítmica e distribuição gama para estimar a associação entre o desempenho cognitivo e diabetes, com ajuste por idade, sexo, escolaridade, hipertensão, doença coronariana, depressão, atividade física, tabagismo, uso de álcool, relação colesterol/HDL-C, comorbidades, comportamentos ligados à saúde e lípidos. Permaneceram no modelo final apenas as variáveis com $p < 0,05$.

Resultados: Diabetes preexistente foi associado ao pior desempenho nos testes de memória (memória imediata, tardia e de reconhecimento de palavras) (β -0,75 [-1,06; -0,44] R^2 0,21) quando comparado à ausência do diabetes ou diabetes recém-diagnosticado (β -0,14 [-0,44; 0,17] R^2 0,21), com gradiente dose-resposta. Houve melhor desempenho cognitivo entre mulheres e pior desempenho em indivíduos mais velhos, com menor escolaridade, alto consumo de álcool, tabagismo e maior valor na razão colesterol total/HDL-C. Após ajuste, houve pior desempenho na fluência verbal fonêmica entre participantes com diabetes recém-diagnosticado e preexistente (β -0,50 [-0,73; -0,27] R^2 0,18) e (β -0,51 [-0,74; -0,27] R^2 0,18), respectivamente. O modelo final para o teste de fluência verbal demonstrou menor desempenho cognitivo entre os com maior idade, com baixa escolaridade, hipertensão arterial, tabagistas e com baixo nível de atividade física. Portanto diabetes foi associado ao pior desempenho nos testes de memória (imediate, tardia e de reconhecimento de palavras) e de fluência verbal fonêmica após todos os ajustes. Nessa análise transversal, o desempenho cognitivo nos testes de trilhas e fluência verbal semântica não se associou ao diabetes.

Conclusão:

Encontramos associação independente entre diabetes e pior desempenho da memória e da função executiva nessa população, mesmo após ajuste pelas principais variáveis intervenientes.

INTRODUÇÃO

A população mundial está envelhecendo e a incidência de doenças metabólicas e neurodegenerativas relacionadas à idade está aumentando. O diabetes *mellitus* tem sido associado a alterações cognitivas e ao maior risco de desenvolver demência vascular [1] e doença de Alzheimer (DA) [2]. O número de indivíduos diagnosticados com diabetes no mundo é de cerca de 422 milhões [3]. A disfunção cognitiva em pacientes com diabetes pode resultar da interação entre anormalidades metabólicas intrínsecas à doença como hiperglicemia, hiperinsulinemia, complicações micro e macrovasculares, além da hipertensão arterial, dislipidemia, depressão e obesidade. [4, 5, 6, 7]. Os mecanismos precisos envolvidos no desenvolvimento das doenças neurodegenerativas em pacientes com diabetes e comprometimento cognitivo ainda são considerados complexos e pouco conhecidos. [8].

Os estudos têm apontado pior desempenho cognitivo em indivíduos com diabetes, com déficits em vários domínios, principalmente na função executiva, memória, velocidade psicomotora e atenção [9,10]. Revisão sistemática que incluiu estudos caso-controle e de base populacional mostrou que o risco de disfunção cognitiva global foi maior em pessoas com diabetes em cinco de sete coortes, além da associação de pior desempenho cognitivo em um ou mais domínios em 13 dos 20 estudos transversais e em cinco dos sete estudos longitudinais incluídos nessa revisão [11]. Segundo Berg e colaboradores, a associação entre diabetes e cognição apresentou diferentes resultados entre os domínios, evidenciando que a velocidade de processamento se mostrou significativamente afetada em 63% dos estudos avaliados; a atenção, em 50%; a memória, em 44%; a flexibilidade cognitiva, em 38%; a linguagem, em 33% e a inteligência geral em 31% [11]. Essas funções são particularmente importantes, pois envolvem comportamentos tais como resolução de problemas, julgamento e mudanças de hábitos. Todas estas funções são importantes na prescrição de tarefas complexas, como combinar a dose de insulina com o teor de carboidratos, prever o impacto da atividade física na glicemia ou mesmo reconhecer e tratar a hipoglicemia e a hiperglicemia adequadamente [12,13].

Grande parte dos estudos investiga a associação do diabetes e cognição apenas em idosos [2,5,7]. Reconhecer alterações precoces nos testes da cognição no diabetes pode ser importante para potenciais intervenções futuras que contribuam para atenuar as consequências desfavoráveis, melhorando, dessa forma, o manejo desses problemas.

Este estudo tem por objetivo avaliar se há associação entre desempenho nos testes cognitivos e diabetes na linha de base de uma grande coorte de adultos jovens e de meia idade, em um país em desenvolvimento que vivencia as transições epidemiológica, demográfica e nutricional nas últimas três décadas. A relevância do estudo merece destaque, por se tratar de coorte da América Latina, além das crescentes taxas de incidência de indivíduos com diabetes e comprometimento cognitivo nos países de média e baixa renda [14].

MATERIAL E MÉTODOS

População do estudo e aspectos éticos

Estudo transversal inserido no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), coorte multicêntrica em instituições de ensino e pesquisa de seis estados brasileiros das regiões Nordeste, Sudeste e Sul do país: Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Centro Federal de Educação Tecnológica de

Minas Gerais (CEFET-MG), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Fundação

Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Universidade de São Paulo (USP) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). A população é composta por voluntários adultos e idosos, servidores dessas instituições públicas. A coleta de dados da linha de base ocorreu de 2008 a 2010. O objetivo do ELSA-Brasil é investigar fatores de risco e incidência de doenças crônicas, principalmente diabetes e doenças cardiovasculares, e sua relação com fatores comportamentais, biológicos, ambientais, ocupacionais e sociais nessa população [15]. A produção de dados se deu através de entrevista face a face e da realização de diversos exames, entre eles as medidas antropométricas, pressão arterial e exames laboratoriais [16].

A coorte contou com 15.105 participantes, 54,3% mulheres, com idade entre 35 e 74 anos, 20,0% com diabetes, 35,8% com hipertensão arterial, 22,9% com obesidade e 40,2% com sobrepeso. Foram excluídos 184 participantes com histórico de acidente vascular encefálico e 330 participantes em uso de medicamentos antiepilépticos, neurotrópicos e agentes psicotrópicos que poderiam interferir nos testes cognitivos, além de 111 com hemoglobina glicada (A1c) abaixo de 4,0%, totalizando uma amostra final de 14480 participantes. Todos participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido do ELSA-Brasil. Estudo foi aprovado nos Comitês de Ética e Pesquisa de todas as instituições participantes do estudo, incluindo o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (nº ETIC 186/06), e no Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). [16].

Testes de função cognitiva

Para a avaliação do desempenho cognitivo, optou-se por usar testes cognitivos utilizados internacionalmente e padronizados no país [17]. Utilizou-se o teste de aprendizado e retenção de palavras do *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD), adaptado e validado para o Brasil [18], que inclui lista de dez palavras não relacionadas que o examinador mostra ao participante e, imediatamente depois, pede que ele recorde o maior número possível de palavras. Esse procedimento é realizado três vezes, para a avaliação da memória imediata. Após cerca de cinco minutos, avalia-se a retenção das palavras aprendidas, teste conhecido com de evocação ou memória tardia. Para aferir o reconhecimento de palavras, o examinador apresenta 20 palavras (dez da fase inicial misturadas com outras dez palavras) e pede ao sujeito que ele reconheça as palavras da fase inicial. Os testes de fluência verbal avaliam a linguagem, além de memória e funções executivas. Utilizou-se os testes de fluência verbal semântica (categoria animais) e fonêmica (letra F). Pede-se ao participante para falar o maior número possível de nomes de animais ou palavras iniciadas com a letra F, no período de um minuto; com escore final pautado em regras de normatização [19]. A avaliação das funções executivas tais como atenção, concentração e velocidade psicomotora foi feita pela versão B do teste de trilhas. Consiste em pedir ao participante que trace uma linha ligando números e palavras, sem tirar o lápis do papel, o mais rápido que conseguir. O tempo de execução da tarefa é, então, anotado [20].

Diagnóstico de diabetes *mellitus*

As amostras de sangue foram coletadas após jejum médio de 12 horas, estocadas em freezer a -80° e enviadas ao laboratório central certificado em São Paulo. O teste de tolerância oral à glicose foi administrado a todos os participantes sem diagnóstico conhecido de diabetes [15]. As glicemias foram determinadas pelo método enzimático colorimétrico (ADVIA 1200 Siemens Deerfiel, IL, USA) e a hemoglobina glicada A1c pelo método *High-pressure chromatography* (HPLC - Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). O diabetes foi definido pela presença de alterações laboratoriais conforme os critérios da *American Diabetes Association*: glicemia em jejum $\geq 126\text{mg/dL}$, ou glicemia 2h pós-sobrecarga de 75g de glicose anidra $\geq 200\text{ mg/dL}$ ou hemoglobina glicada A1c $\geq 6,5\%$; pelo uso de insulina ou drogas antidiabéticas orais ou subcutâneas ou ainda pelo diagnóstico médico auto referido de diabetes. Os pacientes foram divididos em três subgrupos: sem diabetes mellitus, diabetes preexistente e diabetes recém-diagnosticado. O diabetes preexistente abrange participantes que relataram ter diagnóstico médico prévio de diabetes ou estar em uso de medicamentos antidiabéticos no momento da entrevista. O diabetes recém-diagnosticado refere-se ao diagnóstico de diabetes quando da análise dos exames laboratoriais do estudo.

Covariáveis

Foram investigadas e categorizadas as variáveis sociodemográficas idade, sexo e escolaridade. A idade foi agrupada em: 35 a 44, 45 a 54, 55 a 64 e ≥ 65 a 74 anos. A escolaridade foi categorizada em quatro grupos assim definidos: fundamental incompleto, fundamental completo, ensino médio e universitário/pós-graduação [21]. A atividade física no lazer foi avaliada pelo Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) na versão longa modificada e categorizada em baixa, moderada e alta [22]. O uso de fumo foi categorizado como ausente, ex-fumante e fumante. O uso de álcool foi categorizado em baixo (consumo semanal $\leq 175\text{g}$), moderado (176 a 350g) e consumo elevado ($>350\text{g}$).

Para avaliação da adiposidade foram utilizados dados antropométricos. O peso (kg) e altura (m) foram aferidos com o participante descalço e com roupas leves, usando balança Toledo™ (acurácia 100g) e estadiômetro (acurácia de 0,1cm), respectivamente. Determinou-se o índice de massa corporal [$\text{Peso (kg)} / \text{altura}^2(\text{m}^2)$]. A circunferência abdominal (ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca) foi medida com fita inelástica (cm) e a média de duas medidas foi usada para as análises. As medidas foram aferidas por pessoas treinadas e certificadas segundo os manuais do projeto [23].

A hipertensão arterial foi definida após três medidas consecutivas, em repouso e abstinência de fumo, pela PA $\geq 140/90\text{mmHg}$ na média das duas últimas medidas; além do uso de antihipertensivos. A doença coronariana foi definida por história de revascularização miocárdica e/ou infarto do miocárdio. A depressão foi definida segundo os critérios da Associação Brasileira de Psiquiatria, de acordo com o *General Health Questionnaire* (GHQ-12) e a validação do *Clinical Interview Schedule* (CIS-R) [15].

Para aferição dos níveis séricos de colesterol total usou-se o método enzimático colorimétrico; para o HDL-colesterol (HDL-c), o método colorimétrico homogêneo sem precipitação. Os triglicérides foram dosados utilizando o método colorimétrico de glicerol-fosfato peroxidase (ADVIA 1200 Siemens Deerfiel, IL, USA). O LDL-colesterol foi estimado pela Equação de *Friedewald* e, quando os triglicérides 400 mg/dL , utilizou-se a dosagem pelo método enzimático colorimétrico homogêneo sem precipitação (ADVIA 1200 Siemens Deerfiel, IL, USA).

Análise estatística

A análise estatística foi feita com o programa STATA™, v. 13.0. As variáveis categóricas foram expressas como frequências e porcentagens. As variáveis contínuas foram descritas pela média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com a normalidade da distribuição dos dados, testada por histogramas, coeficientes de assimetria (Skewness) e curtose (Kurtosis). Nas análises univariadas utilizamos as correlações de Pearson e Spearman para as variáveis contínuas com distribuições normais ou não normais respectivamente, para verificar a correlação entre os potenciais fatores associados ao desempenho cognitivo. Para comparar as médias ou medianas dos testes cognitivos entre os potenciais fatores associados, utilizou-se o teste t-student, Mann Whitney, ANOVA ou Kruskal Wallis. Todas as variáveis que apresentaram $p < 0,20$ na análise univariada foram pré-selecionados para a análise multivariada. Realizada regressão linear múltipla (*Forward*) nas variáveis de desfecho com distribuição normal (teste de memória e teste de fluência verbal) para estimar a relação entre desempenho cognitivo e diabetes. Ajustou-se por idade (categórica), sexo e escolaridade (modelo 1); pela presença de hipertensão, doença coronariana ou depressão acrescidas ao modelo 1 (modelo 2) e por categoria de atividade física, tabagismo, uso de álcool, relação colesterol/HDL-c acrescidas ao modelo 2 (modelo 3). Já na variável de desfecho sem distribuição normal (teste de trilhas) utilizou-se o modelo de regressão linear generalizado com ligação logarítmica e distribuição gama. Essa metodologia motivou-se no fato de que os efeitos sistemáticos são linearizados por uma transformação adequada dos valores esperados, permitindo que os valores ajustados permaneçam na escala original e, assim, a interpretação dos parâmetros gerados pela análise torna-se de compreensão mais fácil [24].

RESULTADOS

Dos 14480 participantes incluídos neste estudo, 54,0% eram do sexo feminino. A média de idade foi de $52,0 \pm 9,1$ anos. O nível de escolaridade foi alto, com 52,8% dos participantes com curso superior completo. As características dos participantes são apresentadas na Tabela 1: 76,7% eram sedentários, 57,1 % nunca fumaram, 63,1% apresentaram sobrepeso ($IMC > 25,0$ kg/m²) e 22,8% estavam obesos ($IMC > 30$ kg/m²). Nas análises univariadas, verificamos que houve associação entre o pior desempenho cognitivo em todos os testes cognitivos e a idade mais elevada, menor escolaridade e tabagismo. As variáveis com $p < 0,2$ na análise univariada foram mantidas nas análises multivariadas: hipertensão, atividade física, uso de álcool, doença coronariana, relação colesterol total/HDL-C

A tabela 2 mostra o resultado da regressão linear entre os testes de memória (imediate, tardia e de reconhecimento de palavras) e o diabetes. No modelo final, encontramos pior desempenho nesse domínio nos indivíduos com diabetes preexistente. Não encontramos essa associação naqueles participantes com diabetes recém- diagnosticado. Encontramos também melhor desempenho cognitivo nas mulheres e pior desempenho nos indivíduos mais velhos, de baixa escolaridade, tabagistas, que fazem uso regular de álcool e com maior relação colesterol total/HDL-C. Na tabela 3 apresentamos os resultados da regressão linear entre fluência verbal fonêmica e o diabetes. Nesse domínio executivo, o modelo final apresentou pior desempenho tanto nos indivíduos com diabetes preexistente, quanto naqueles recém diagnosticados. Encontramos também pior desempenho cognitivo nos indivíduos mais velhos, de baixa escolaridade, hipertensos, fumantes e que realizavam pouca atividade física. Portanto, o

diabetes preexistente foi associado ao pior desempenho nos testes de memória (imediata, tardia e de reconhecimento de palavras) (β -0.75 [-1.06; -0.44] R^2 ajustado 0,21) quando comparado à ausência do diabetes ou diabetes recém-diagnosticado (β -0,14 [-0,44; 0,17] R^2 0,21), com gradiente dose-resposta. O teste de fluência verbal demonstrou no diabetes recém-diagnosticado (β -0,50 [-0,73; -0,27] R^2 0,18) e preexistente (β -0,51 [-0,74; 0,27] R^2 0,18) ainda que a magnitude da associação tenha diminuído ligeiramente após todos os ajustes. Nessa análise transversal, o pior desempenho cognitivo nos testes de trilhas e fluência verbal semântica não foi associado ao diabetes.

DISCUSSÃO

Na linha de base dessa grande coorte brasileira, com pacientes de idade relativamente jovem (52.0 ± 9.1 anos), demonstrou-se que há associação entre o desempenho nos domínios de memória imediata, tardia, de reconhecimento e teste de fluência verbal fonêmica com o diabetes, independentemente da escolaridade e de outros fatores de risco tradicionais como níveis de lipídes, e comorbidades, como hipertensão, e comportamentos ligados à saúde, como o tabagismo.

Muitas pesquisas anteriores se concentraram nas evidências epidemiológicas substanciais que sugerem que o diabetes está associado de forma transversal e prospectiva com comprometimento cognitivo [5,7]. O que não está claro é se existe um padrão específico para a função prejudicada em termos dos domínios cognitivos afetados [25]. Muitos pesquisadores descreveram a associação entre o diabetes e o desempenho cognitivo em estudos na Ásia, América do Norte e Europa [2, 10, 25, 26, 27]. Porém, a grande parte dos estudos em países desenvolvidos foi realizada em coortes com participantes acima de 60 anos e se concentra em diagnósticos cognitivos como comprometimento cognitivo leve (CCL) e demência [2,4,10, 27]. Pouco se sabe sobre a influência do diabetes no desempenho cognitivo de adultos jovens e de meia-idade, como na linha de base da coorte ELSA-Brasil, especialmente em países de média e baixa renda. Nossos achados mostram associações entre diabetes e o desempenho cognitivo em indivíduos no Brasil, onde mudanças demográficas e nutricionais estão aumentando a prevalência de fatores de riscos metabólicos, ameaçando acelerar a incidência de diabetes e doenças de caráter neuro-degenerativo [28].

O diagnóstico de diabetes preexistente teve maior impacto nos testes de memória, quando comparado aos casos recém-diagnosticados, com um gradiente dose-resposta. Em estudo prospectivo holandês, o desempenho cognitivo foi medido duas vezes em um intervalo de tempo de cinco anos, em 2.613 indivíduos, com idade entre 43 e 70 anos na linha de base (1995-2002). Avaliaram-se as mudanças no desempenho cognitivo dos indivíduos com diabetes prévio e recém-diagnosticados, comparando o desempenho cognitivo global, bem como os domínios específicos da função cognitiva (memória, velocidade e flexibilidade cognitiva) entre indivíduos com e sem diabetes tipo 2. Os resultados mostraram declínio na função cognitiva global em pacientes com diabetes 2,6 vezes maior do que em indivíduos sem a doença. De forma interessante, a magnitude do declínio cognitivo na maioria dos diferentes domínios foi intermediária nos indivíduos com diabetes incidente em relação aos sem diabetes ou com diabetes prevalente na linha de base do estudo. Os resultados desse estudo parecem indicar que o diabetes afeta diferentes domínios do funcionamento cognitivo em estágios mais tardios da doença. [29]

Em análise anterior desta coorte brasileira, foi constatado que a educação exerce um papel mais importante do que a idade no desempenho dos testes cognitivos [30]. Maior tempo de escolaridade foi o mais forte preditor para se manter melhor função cognitiva, segundo

diferentes autores [31,32]. Neste estudo, o impacto da escolaridade no desempenho cognitivo manteve-se superior ao do diabetes, idade e as outras características associadas.

No modelo final de análise da associação entre diabetes e testes de memória (imediate, tardia e de reconhecimento de palavras), as mulheres apresentaram melhor desempenho cognitivo do que os homens, semelhante aos resultados encontrados em estudo alemão com pacientes de meia-idade [33].

Encontramos associação entre diabetes e o desempenho nos domínios da memória, velocidade psicomotora e função executiva. Metanálise que examinou a natureza e a magnitude de alterações cognitivas no diabetes tipo 2 foi realizada estimando-se o efeito de Cohen (d) da disfunção cognitiva em indivíduos com e sem diabetes. O efeito de Cohen é caracterizado pelas diferenças das médias padronizadas entre o grupo experimental e o grupo de comparação, divididas pelo desvio padrão. O tamanho do efeito " d " é caracterizado como pequeno (0,2-0,3), médio (0,4-0,7) e grande ($\geq 0,8$) [34]. Na análise de 24 estudos, um total de 26.137 pacientes ($n = 3351$ com diabetes) preencheram os critérios de inclusão. Os domínios estudados foram a memória verbal (15 estudos, $n = 4.608$; $d = -0,28$), memória visual (6 estudos, $n = 1.754$; $d = -0,26$), atenção e concentração (14 estudos, $n = 23.143$; $d = -0,19$), velocidade de processamento (16 estudos, $n = 3076$; $d = -0,33$), função executiva (12 estudos, $n = 1.784$; $d = -0,33$) e função motora (3 estudos, $n = 2.374$; $d = -0,36$). Os seguintes testes demonstraram os decréscimos de desempenho mais notáveis em amostras de pacientes com diabetes: *Rey Auditory Verbal Learning Test* ($d = -0,40$), trilhas B ($d = -0,39$) e Stroop Parte I ($d = -0,28$) [35]. Na presente análise, com delineamento transversal, não encontramos alteração significativa no desempenho do teste de trilhas B quando comparados participantes com e sem diabetes.

Atualmente, considera-se que a insulina tenha efeitos neuromoduladores, promovendo a plasticidade das sinapses [36]. O comprometimento da sinalização de insulina, a presença de inflamação, a hiperglicemia crônica, o acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs-*advanced glycation end-products*) e o aumento do estresse oxidativo, desempenham um papel essencial na patogênese tanto do diabetes, quanto da DA [37, 38]. Macrófagos e adipócitos, em particular aqueles localizados em gordura visceral, secretam citosinas próinflamatórias que são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica. Estas citosinas próinflamatórias, TNF- α , interleucinas IL-1b e IL-6, induzem a ativação das quinases de estresse, comprometendo a sinalização de insulina que contribui para apoptose do neurônio. Além disso, os oligômeros da proteína β amiloide também estimulam as quinases de estresse e induzem a ativação da microglia que, por sua vez, produz mais citosinas pró-inflamatórias, agravando a resistência à insulina no cérebro e, conseqüentemente, o processo neurodegenerativo. A doença micro e macrovascular e o controle metabólico instável no diabetes, incluindo eventos hipoglicêmicos graves, são também críticos para as alterações cognitivas [39]. Além disso, descreveu-se, em pessoas com diabetes, a perda de volume cerebral, principalmente nas regiões do hipocampo, tálamo e área cerebelar [40, 41]. Metanálise identificou, em todas as regiões cerebrais, atividade cerebral reduzida no estado de repouso no diabetes tipo 2 [42].

Embora o pior desempenho cognitivo e a disfunção cognitiva ainda não sejam identificados como complicações principais do diabetes, segundo recomendações atuais de boas práticas no cuidado das pessoas com a doença, torna-se importante realizar rastreio cognitivo ou avaliação cognitiva desses pacientes [43,44].

Os pontos fortes deste estudo incluem o grande número de participantes e o rigor metodológico na coleta dos dados e o uso de bateria abrangente de testes neuropsicológicos para avaliar o desempenho cognitivo em vários domínios. Esses testes foram padronizados e validados para a população brasileira aumentando, desta forma, a confiabilidade dos resultados [17,45,46]. Além disso, avaliaram-se grande número de covariáveis, o que permitiu o ajuste para uma ampla gama

de possíveis fatores de confusão. Entretanto, este estudo tem algumas limitações. Pelo seu delineamento transversal, não se pode inferir qualquer relação de causalidade entre o desempenho cognitivo e as variáveis associadas. A investigação das mesmas variáveis no seguimento dessa coorte poderá acrescentar informações mais esclarecedoras. Trata-se de população de escolaridade superior à média do Brasil, entretanto, mais comparável a outros estudos internacionais [47].

Embora o Brasil apresente perfil epidemiológico distinto, quando comparado aos países desenvolvidos, no presente estudo, o diabetes e o desempenho cognitivo estão associados com fatores de risco metabólicos semelhantes aos encontrados nas coortes desses países [48]. Nossos dados corroboram a importância do diabetes na cognição dessa população, o que pode ser de grande relevância para muitos países similares de baixa e média renda. O envelhecimento da nossa população gerará aumentos bruscos no número de adultos mais velhos que vivem com diabetes e, possivelmente, comprometimento cognitivo. Estima-se, por isso, que a capacidade prejudicada de adesão a tratamento e autocuidado do diabetes represente um grande desafio futuro para os sistemas de saúde de todo o mundo, particularmente para aqueles com menos recursos [49].

Em conclusão, encontramos associação significativa entre diabetes e o desempenho em testes da função cognitiva nessa população brasileira relativamente jovem e de alta escolaridade.

REFERÊNCIAS

1. Duron E, Hanon O (2008) Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag* 4:363–381
2. Chatterjee S, Peters SA, Woodward M et al (2016) Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care* 39:300–307
3. WHO- World Health Organization: www.who.int/
4. Zhao X, Han Q, Lv Y, Sun L, Gang X, Wang G. (2018) Biomarkers for cognitive decline in patients with diabetes mellitus: evidence from clinical studies. *Oncotarget* 9(7):7710-7726
5. Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, et al (2008) Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol* 585:97-108
6. Sims-Robinson C, Kim B, Rosko A, Feldman EL (2010). How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat. Rev. Neurol.* 6: 551–559
7. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Miller ME, Launer LJ, Williamson JD, Horowitz K R, Lazar RM (2017) The Relationship Between the Score on a Simple Measure of Cognitive Function and Incident CVD in People With Diabetes: A Post Hoc Epidemiological Analysis From the ACCORD-MIND Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 102(9): 32183225.
8. Macklin L, Griffith CM, Cai Y, Rose GM, Yan XX, Patrylo PR (2017) Glucose tolerance and insulin sensitivity are impaired in APP/PS1 transgenic mice prior to amyloid plaque pathogenesis and cognitive decline. *Experimental Gerontology.* 88: 9–18
9. Avadhani R, Fowler K, Barbato C, Thomas S, Wong W, Aksakal M, et al (2015) Glycemia and cognitive function in metabolic syndrome and coronary heart disease. *Am J Med.* 128(1):46-55
10. Palta P, Schneider AC, Biessels GJ, et al.(2014) Magnitude of Cognitive Dysfunction in Adults with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Six Cognitive Domains and the Most Frequently Reported Neuropsychological Tests within Domains. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 20: 278–291.
11. Berg ED, Kloppenborg RP, Kessels RC, Kappelle LJ, Biessels GJ. (2009) Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition *Biochimica et Biophysica Acta* 1792: 470–481
12. Stoeckel LE, Arvanitakis Z, Gandy S, Small D, Kahn CR, Alvaro PL, Pawlyk A, Sherwin R, Smith P. (2016) Complex mechanisms linking neurocognitive dysfunction to insulin resistance and other metabolic dysfunction. REVIEW. *F1000 Research* 5:353
13. Munshi MN (2017) Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care* 40:461–467
14. Salas A, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, Jacob KS et al. (2016) The Prevalence, Correlates, Detection and Control of Diabetes among Older People in Low and Middle Income Countries. A 10/66 Dementia Research Group Population-Based Survey. *PLoS ONE* 11: p. e0149616
15. Lotufo PA et al (2013) *Construction of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil)*. *Rev Saude Publica*: 47(Suppl 2): 3–9.
16. Aquino E, Barreto S, Benseñor I, Carvalho M, Chor D, Duncan B, et al (2012) Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol.* 175(4):315-24.
17. Passos VMA, Caramelli P, Benseñor I, Giatti L, Barreto SM (2014) Methods of cognitive function investigation in the Longitudinal Study on Adult Health (ELSA-Brasil) *Sao Paulo Med J.* 132(3):170-71
18. Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. (2001) Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 59:532-6. 12.

19. Machado TH, Fichman HC, Snatos et al. (2009) Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task FAS. *Dementia & Neuropsychologia* 3(1):55-60
20. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW (2004) *Neuropsychological assessment*. Oxford University 400 Press: New York, United States of America
21. UNESCO. International Standard Classification of Education 1997. http://www.unesco.org/education/information/nfsunesco/doc/isced_1997.htm. Accessed 22 Sept. 2015
22. Hallal PC, Victora C (2004) Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [letter]. *Med Sci Sports Exerc* 36(3):556
23. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, et al. (2004) Cohort profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol* 44:68–75
24. Lindsey LK, Jones B (1998) Choosing among generalized linear models applied to medical data. *Statistics in Medicine* 17:59-68.
25. Stewart R, Liolitsa D. (1999) Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Med* 16(2):93–112.
26. Das SK, Bose P, Biswas A, Dutt A, Banerjee TK, Hazra AM, et al (2007). An epidemiologic study of mild cognitive impairment in Kolkata, India. *Neurology* 68: 2019– 26.
27. Downer B, Vickers BN, Al Snih S, Raji M, Markides KS.(2016) Effects of Comorbid Depression and Diabetes Mellitus on Cognitive Decline in Older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc.*64:109–17
28. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, Aquino EM, Passos VMA, Matos SM, Carvalho MS, Bensenor IM (2015) Cohort profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-BRASIL). *Int J Epidemiol.*44(1):68-75
29. Nooyens AC, Baan CA, Spijkerman AM, Verschuren WM. (2010) Type 2 diabetes and cognitive decline in middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Diabetes Care* 33: 1964-9.
30. De Passos V, Giatti L, Bensenor I, Tiemeier H, Ikram A, Figueiredo R, Barreto S. (2015) Education plays a greater role than age in cognitive test performance among participants of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *BMC Neurology* 15(1): 191
31. Albert MS, Savage CR, Berkman L, Seeman T, Blazer D, Rowe JW. (1995) Predictors of cognitive change in older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *Psychology and Aging* 70: 578-589
32. Rowe JW, Kahn RL (1997) Successful aging. *The Gerontologist* 37: 433-440
33. Winkler A, Dlugaj M, Weimar C, Jöckel K-H, Erbel R, Dragano N, et al.(2014) Association of diabetes mellitus and mild cognitive impairment in middle-aged men and women. *J Alzheimers Dis* 42:1269–77.
34. Cohen J: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*.2 ed: New York; Lawrence Erlbaum Associates.1988; P 19-66
35. Berg EVD, Kloppenborg RP, Kessels RPC, Kappelle LJ, Biessels GJ. (2009) Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochimica et Biophysica Acta* 1792: 470–481
36. Ferrario CR, Reagan LP (2018) Insulin-mediated synaptic plasticity in the CNS; Anatomical, functional and temporal contexts *Neuropharmacology* 12: 0-1.
37. Duncan BB, et al.(2003) Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes* 52:1799–1805
38. De Felice FG, Ferreira ST (2014) Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease. *Diabetes* 63:2262–2272

39. Simo R, Ciudin A, Simo-Servat O, Hernandez C. (2017) Cognitive impairment and dementia: a new emerging complication of type 2 diabetes — the diabetologist's perspective. *Acta Diabetol.* 54: 417–424
40. Siller AF, Lugar H, Rutlin J, Koller JM, Semenkovich K, White NH, Arbelaez AM, Shimony J, Hershey T. (2017) Severity of clinical presentation in youth with type 1 diabetes is associated with differences in brain structure. *Pediatric Diabetes* 18(8):686-695
41. Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, et al. (2014) Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology* 82:1132–1141
42. Macpherson H, Formica M, Harris E, Daly RM. (2017) Brain functional alterations in Type 2 Diabetes A systematic review of fMRI studies. *Frontiers Neuroendocrinology* 47: 34-46
43. Munshi MN. (2009) Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care* 40:461–467
44. ADA- American Diabetes Association. (2018) American Diabetes Association (ADA) Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2018 *Diabetes Care* Jan; 41(Supplement 1): S28-S37
45. Passos VMA, Giatti L, Barreto SM, et al. (2011) Verbal fluency tests reliability in a Brazilian multicentric study, ELSA-Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 69:814-816
46. Batista JA, Giatti L, Barreto SM, Galery ARP, Passos VMA. (2011) Reliability of Cognitive Tests of ELSA-Brasil, the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. *Dement. Neuropsychol.* 7: 367–373
47. Luchsinger JA, Cabral R, Eimicke JP, Manly JJ, Teresi J. (2015) Glycemia, Diabetes Status, and Cognition in Hispanic Adults Aged 55–64 Years. *Psychosom Med.* 77:653-63.
48. Zheng F, Yan L, Yang Z, Zhong B, Xie W. (2018) HbA1c, diabetes and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabetologia* 61(4):839-848.
49. Salas A, Acosta D, Guerra M, Huang Y. (2017) Diabetes and dementia incidencia in Latin America; a 10/66 population-based cohort study. The preprint server for Biology. Julio

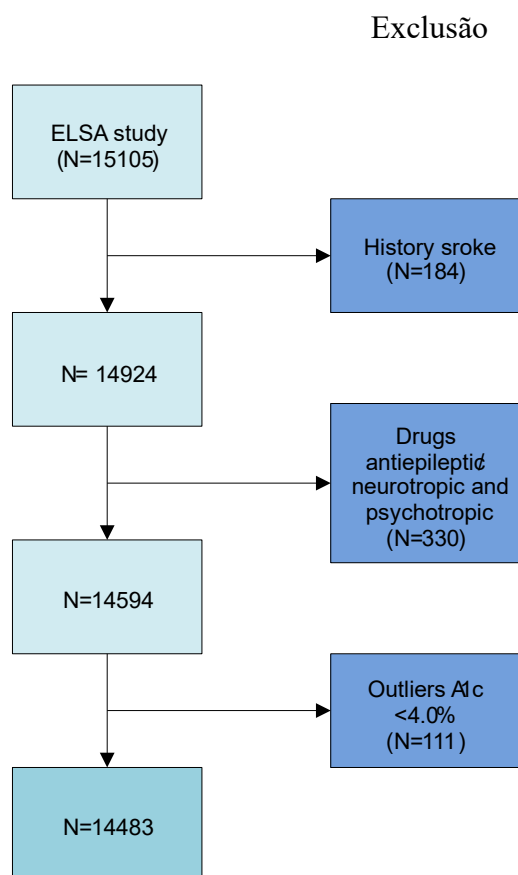


Fig. 1 - O processo de seleção da população do estudo.

Tabela 1 - Características dos 14.480 participantes do estudo, linha de base ELSA-Brasil (2008-2010)

Variáveis	População Total n=14.480
Demográficas	
Feminino n (%)	7.868(54,3)
Idade, (anos), n (%)	
35 a 44	3.244(22,4)
45 a 54	5.705(39,4)
55 a 64	4.044(27,9)
65 a 74	1.487(10,3)
Educação, n (%)	
Fundamental incompleto	841(5,8)
Fundamental completo	982(6,8)
Ensino médio	5.010(35,0)
Universitário/Pós-graduação	7.647(52,8)
Escores testes de função cognitiva	
Memória imediata	21,2±3,9
Memória tardia, mediana (1º-3ºQuartil[IQ])	7 [6;8]
Memória (memória imediata, memória tardia, memória de reconhecimento)	37,7±5,9
Teste de fluência verbal fonêmica	12,5±4,5
Teste de fluência verbal fonêmica semântica	18,5±5,3
Teste de trilhas mediana (1º-3ºQuartil[IQ])	95[73;132]
Hábitos de vida e comorbidades	
Atividade física n (%)	
Baixa	10.941(76,7)
Moderada	2.321(16,3)
Alta	1.008(7,1)
Tabagismo n (%)	
Nunca fumou	8.260(57,1)
Ex-fumante	4.342(30,0)
Fuma	1.877(13,0)
Álcool consumo (g/semana), n (%)	
≤175	13.157(90,9)
176-350	939(6,5)
>350	384(2,7)
Diabetes	
Não	11.646(80,5)
Diabetes recém-diagnosticados	1.436 (9,6)
Diabetes prévio	1.393(9,6)
Hipertensão, n (%)	
Não	9.343(64,6)
Sim	5.123(35,4)
Doença arterial coronariana, n (%)	
Não	13397(96,8)
Sim	439(3,2)
Depressão, n (%)	
Não	13.266(95,3)
Sim	659(4,7)
Marcadores de adiposidade e testes laboratoriais	
Índice de massa corporal (kg/m ²)	27,0± 4,7
Circunferência da cintura (cm)	91,2 ±12,8
HbA1c (%)	5,4 ±0,97
Glicemia de jejum (mg/dL)	112,0± 31,1
Triglicerídeos (mg/dL) (mediana[IQ])	114,5[81;166]
HDLcolesterol (mg/dl) média(DP)	56,7 ± 14,5
Total Colesterol/HDLcolesterol (mediana[IQ])	3,9[3,2;4,6]

Memória = memória imediata + memória reconhecimento + memória tardia, N, n: número;

%: porcentagem; DP: desvio padrão; IQ: intervalo interquartil. Os dados são apresentados como média ± DP, mediana [IQ] ou n; (%). HbA1c: glicohemoglobina.

Tabela 2- Modelos finais de regressão multivariada com teste de função de memória e diabetes em ELSA-Brasil (linha de base 2008-2010) n=14.480

Memória (memória imediata, memória tardia, memória de reconhecimento)			
Variáveis	Modelo 1 β[CI95%] R²-0.21	Modelo 2 β[CI95%] R²-0.20	Modelo 3 β[CI95%] R²-0.21
Diabetes			
Não	1	1	1
DM recém-diagnosticado	-0.19 [-0.49,0.11]	-0.10[-0.42, 0.23]	-0.14[-0.44, 0.17]
DM prévio	-0.80 [-1.11,-0.49]***	-0.77[-1.11,-0.44]***	-0.75[-1.06,-0.44]***
Idade(anos)			
35 a 44	1	1	1
45 a 54	-0.76[-0.99,-0.52]***	-0.69[-0.94,-0.44]***	-0.65 [-0.88,-0.41]***
55 a 64	-1.78[-2.04,-1.53]***	-1.71[-1.99,-1.44]***	-1.68[-1.94,-1.43]***
65 a 74	-3.69[-4.03,-3.35]***	-3.51[-3.89,-3.13]***	-3.64[-3.98,-3.30]***
Sexo feminino	2.07[1.90,2.25]***	2.18[1.99, 2.37]***	1.99[1.80, 2.18]***
Educação (anos)			
Fundamental incompleto	1	1	1
Fundamental completo	2.21[1.70,2.73]***	2.29[1.64,2.67]***	2.18[1.67,2.70]***
Ensino médio	4.29[3.87,4.71]***	4.26[3.69,4.54]***	4.22[3.79,4.64]***
Universitário/Pós-Graduação	7.21[6.79,7.62]***	7.24[6.56,7.39]***	7.05[6.64,7.47]***
Tabagismo			
Nunca fumou			1
Ex- fumante			-0.45[-0.65,-0.25]***
Fumante			-0.89[-1.18,-0.61]***
Álcool consumo (g/semana), n (%)			
1-175			1
176-350			0.63[0.27, 1.00]**
>350			0.39[-0.17, 0.95]
Col-HDL-C			-0.15[-0.25,-0.07]***

DM recém-diagnosticado: diabetes *mellitus* recém-diagnosticado; DM prévio: diabetes *mellitus* prévio; ColHDL-C- Razão colesterol total/colesterol HDL.

β [CI95%] – coeficiente β e intervalo de confiança 95%; R²- R² ajustado

Modelo 1- Ajuste por idade, sexo e educação,

Modelo 2- Modelo 1 mais hipertensão, doença coronariana e depressão

Modelo 3- Modelo 2 mais atividade física, tabagismo, uso de álcool, total colesterol / HDL.

* p<0.05; ** p<0.01; ***p<0.001 Modelos finais incluíram variáveis com p <0,05.

Tabela 3- Modelos finais de regressão multivariada com teste de fluência verbal fonêmica e diabetes em ELSA-Brasil (linha de base 2008-2010) n=14.480

Variáveis	Fluência verbal fonêmica		
	Modelo 1 β [CI95%] R ² -0.17	Modelo 2 β [CI95%] R ² -0.18	Modelo 3 β [CI95%] R ² -0.18
Diabetes			
Não	1	1	1
DM recém-diagnosticado	-0.52[-0.75,-0.29]***	-0.47[-0.71,-0.24]***	-0.50[-0.73,-0.27]***
DM prévio	-0.57[-0.80,-0.33]***	-0.50[-0.74,-0.26]***	-0.51[-0.74,-0.27]***
Idade (anos)			
35 a 44	1	1	1
45 a 54	-0.32[-0.50,-0.15]***	-0.30[-0.48,-0.11]***	-0.35[-0.53,-0.17]***
55 a 64	-0.80[-1.00,-0.61]***	-0.71[-0.91,-0.51]***	-0.82[-1.03,-0.62]***
65 a 74	-1.35[-1.61,-1.10]***	-1.25[-1.52,-0.98]***	-1.33[-1.60,-1.06]***
Educação (anos)			
Fundamental incompleto	1	1	1
Fundamental completo	1.58[1.20,1.96]***	1.51[1.12,1.90]***	1.57[1.20,1.96]***
Ensino médio	3.57[3.26,3.87]***	3.55[3.23,3.86]***	3.58[3.27,3.89]***
Universitário/Pós-graduação	5.82[5.52,6.12]***	5.80[5.49,6.10]***	5.81[5.51,6.12]***
Hipertensão			
Não		1	1
Sim		-0.33[-0.49,-0.18]***	-0.33[-0.48,0.17]***
Tabagismo			
Nunca fumou			1
Ex- fumante			0.41[0.25,0.56]**
Fumante			0.15[-0.06,0.36]
Atividade física			
Baixa			1
Moderada			0.26[0.07,0.44]**
Alta			0.13[-0.13,0.40]

DM recém-diagnosticado: diabetes *mellitus* recém-diagnosticado; DM prévio: diabetes *mellitus* prévio; β [CI95%] – coeficiente β e intervalo de confiança 95%; R²- R² ajustado

Modelo 1- Ajuste por idade, sexo e educação,

Modelo 2- Modelo 1 mais hipertensão, doença coronariana e depressão

Modelo 3- Modelo 2 mais atividade física, tabagismo, uso de álcool, total colesterol / HDL.

* p<0.05; ** p<0.01; ***p<0.001 Modelos finais incluíram variáveis com p <0,05.

ANEXO I- Aprovação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)

Fls. nº 109
Rubrica f**MINISTÉRIO DA SAÚDE**
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa**CARTA Nº 976 CONEP/CNS/MS**

Brasília, 04 de agosto de 2006.

Senhora Coordenadora,

Tendo a CONEP recebido desse CEP o projeto de pesquisa "*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA*" Registro CEP-HU/USP 659/06 - CAAE 0016.1.198.000-06, Registro Sipar MS: nº 25000.083729/2006-38, Registro CONEP nº 13065, verifica-se que:

Trata-se de protocolo a ser desenvolvido por consórcio vencedor da Chamada Pública DECIT/MS/FINEP/CNPq que foi constituído por sete instituições de ensino superior e pesquisa de seis estados, das regiões Nordeste (Universidade Federal da Bahia), Sudeste (FIOCRUZ/RJ, USP, UERJ, UFMG e UFES) e Sul (UFRS). Será um estudo de coorte de 15 mil funcionários de instituições públicas com idade igual ou superior a 35 anos. A coorte será acompanhada anualmente para verificação do estado geral e, a cada três anos, será chamada para avaliações mais detalhadas que incluem exames clínicos. Os sujeitos de pesquisa serão entrevistados por pessoas treinadas e certificadas e os exames serão realizados por profissionais de saúde. O estudo tem como objetivos principais: estimar a incidência do diabetes e das doenças cardiovasculares e estudar sua história natural; investigar associações entre fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e complicações decorrentes, buscando compor modelo causal que contemple suas inter-relações; descrever a evolução temporal desses fatores e os determinantes dessa evolução; identificar modificadores de efeito das associações observadas; identificar diferenciais nos padrões de risco entre os centros participantes que possam expressar variações regionais relacionadas a essas doenças no país. Dentre os objetivos secundários consta "*estocar material biológico, para estudos futuros com diversos tipos de marcadores relacionados à inflamação, coagulação, disfunção endotelial, resistência à insulina, obesidade central, estresse e fatores de risco tradicionais, bem como prover a extração de DNA para exames genéticos futuros*". De acordo com informação da pág. 11 do protocolo, item "coleta de sangue", as amostras de sangue serão estocadas para

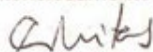
Fls. nº 110
 Rubrica f

Cont. Carta CONEP nº 976/2006

exames adicionais e formação de banco de DNA. Haverá um laboratório central que fará as "determinações básicas do estudo em amostras encaminhadas pelos centros de investigação", as "determinações simples" serão feitas nos próprios laboratórios. O banco de material biológico está em fase de planejamento com local e coordenador a serem definidos.

Diante do exposto, embora nos objetivos do estudo verifica-se que haverá também pesquisa genética, pelas informações do protocolo tal pesquisa não será realizada no momento, não estando descrito ainda (nem no protocolo, nem no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE) os procedimentos para tal. Portanto, nesse primeiro momento do estudo não se trata de projeto da área temática especial "genética humana" (Grupo I), conforme registrado na folha de rosto, mas sim, do grupo III. Nesse caso, a aprovação ética é delegada ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, devendo ser seguido o procedimento para projetos do grupo III, conforme o fluxograma disponível no site : <http://conselho.saude.gov.br> e no Manual Operacional para CEP. Não cabe, portanto, a referência a CONEP no 3º parágrafo da pág. 1 e no 6º parágrafo da pág.2 do TCLE. Evidenciamos, entretanto, que o armazenamento e utilização de materiais biológicos humanos no âmbito de projetos de pesquisa está regulamentado pela Resolução CNS 347/2005 e que o projeto em questão deve incluir as determinações dessa resolução. Quando for elaborado o protocolo para os estudos genéticos, deverá também ser cumprida a Resolução CNS 340/04 incluindo obtenção de TCLE específico. Em se tratando de pesquisa com funcionários de instituições públicas, cabe ressaltar o disposto no item IV.3 "b" da Res. 196/96.

Atenciosamente,



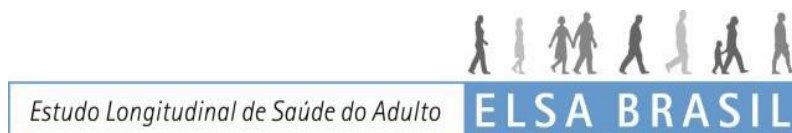
CORINA BONTEMPO DUCA DE FREITAS
 Secretária Executiva da
 COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

À Sua Senhoria

Sr(a) Maria Teresa Zulini da Costa
 Coordenadora Comitê de Ética em Pesquisas
 Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - HU/USP
 Av. Profº Lineu Prestes, 2565
 Cidade Universitária São Paulo
 Cep:05.508-900

C/ cópia para os CEPs: UFBA, FIOCRUZ/RJ, UERJ, UFMG, UFES e UFRS

ANEXO II- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



UFMG Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital Borges da Costa
Av. Alfredo Balena, 110 Funcionários
30130-100 Belo Horizonte MG
elsamg@ufmg.br +55 31 3409-9140

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Apresentação do estudo:

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil – é uma pesquisa sobre doenças crônicas que acometem a população adulta, principalmente as doenças cardiovasculares e o diabetes. É um estudo pioneiro no Brasil por ser realizado em várias cidades e por acompanhar as pessoas estudadas por um longo período de tempo. Graças a pesquisas semelhantes desenvolvidas em outros países, hoje se sabe, por exemplo, da importância de cuidados à pressão arterial e à dieta para a prevenção dessas doenças.

Objetivos do estudo:

O ELSA Brasil investigará fatores que podem levar ao desenvolvimento dessas doenças, ou ao seu agravamento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção ou tratamento. Os fatores investigados incluem aspectos relacionados aos hábitos de vida, família, trabalho, lazer e saúde em geral, inclusive fatores genéticos.

Instituições envolvidas no estudo:

O ELSA Brasil envolverá 15.000 funcionários de instituições públicas de ensino e pesquisa localizadas em seis estados brasileiros (BA, ES, MG, RJ, RS e SP). É coordenado por representantes de cada Centro de Investigação, do Ministério da Saúde e do Ministério da Ciência e Tecnologia, tendo sido aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos seis centros. Em Belo Horizonte, o estudo está sob a responsabilidade da Universidade Federal de Minas Gerais.

Participação no estudo:

O/A Sr./a é convidado/a a participar do ELSA Brasil, que envolve o acompanhamento dos participantes por pelo menos sete anos, com a realização de entrevistas, de exames e medidas que ocorrerão em várias etapas.

Inicialmente, o/a Sr./a fará a primeira parte da entrevista preferencialmente em sua unidade de trabalho e será agendado/a para comparecer ao Centro de Investigação ELSA (CI-MG), situado na Av. Alfredo Balena, nº 190, Santa Efigênia, em um único momento, com duração de cerca de cinco horas, ou seja, uma manhã inteira.

No CI-MG, o/a Sr./a fará a segunda parte da entrevista, realizará algumas medidas (peso, altura, circunferência de cintura, quadril e pescoço e pressão arterial), exame de urina de 12 horas noturnas, ultrassom do abdome e carótidas, ecocardiograma, eletrocardiograma, fotografia do fundo de olho e exames especializados de fisiologia cardiovascular (Variabilidade da Frequência Cardíaca e Velocidade da Onda do Pulso). Realizará também exames de sangue², para os quais serão feitas duas coletas: a primeira quando chegar, em jejum de 12 horas, e a segunda, após duas horas da ingestão de uma bebida doce padrão (exceto os diabéticos que receberão um lanche específico em substituição). O total de sangue coletado será

aproximadamente de 65 ml, e não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. A maioria desses exames já faz parte da rotina médica e nenhum deles emite radiação. Caso necessário, será solicitada sua liberação para participar da pesquisa em horário de trabalho. A coleta de sangue segue rotinas padronizadas e será realizada, assim como os demais procedimentos, por pessoal capacitado e treinado para este fim, supervisionados por profissional qualificado que poderá orientá-lo/a no caso de dúvida, ou alguma outra eventualidade.

Após esta primeira etapa do estudo, o/a Sr/a. será periodicamente contatado/a por telefone, correspondência ou e-mail para acompanhar as modificações no seu estado de saúde e para obtenção de informações adicionais. Estão previstas novas visitas ao CI-MG a cada três anos. Por isso, é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança. Para poder monitorar melhor sua situação de saúde, é essencial obter detalhes clínicos sem registros de saúde. Assim, necessitamos obter informações da UFMG e de outras instituições do sistema de saúde, a respeito da ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria ou afastamento de qualquer natureza. Para isso, é imprescindível que nos autorize por escrito o acesso às mesmas ao final deste documento. Infelizmente, sem essa autorização, não será possível sua participação no estudo, pois dela depende a confirmação de eventos clínicos.

Armazenamento de material biológico:

Serão armazenadas amostras de sangue, urina e ácido desoxirribonucleico (DNA) por um período de cinco anos, sem identificação nominal, de forma segura e em locais especialmente preparados para a conservação das mesmas. Assim como em outras pesquisas no país e no mundo, essas amostras são fundamentais para futuras análises que possam ampliar o conhecimento sobre as doenças em estudo, contribuindo para o avanço da ciência. Hemograma completo, exames diagnósticos para diabetes (glicose e insulina em jejum e pósingestão e teste de tolerância à glicose), creatinina, dosagem de lipídios, hormônios associados ao diabetes ou à doença cardiovascular e provas de atividade inflamatória.

Análises adicionais, de caráter genético ou não, que não foram incluídas nos objetivos definidos no protocolo original da pesquisa, somente serão realizadas mediante a apresentação de projetos de pesquisa específicos, aprovados pelo Comitê Diretivo e pelos Comitês de Ética em Pesquisa de cada uma das instituições envolvidas, incluindo a assinatura de novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seus direitos como participante:

Sua participação é inteiramente voluntária, sendo fundamental que ocorra em todas as etapas do estudo. Entretanto, se quiser, poderá deixar de responder a qualquer pergunta durante a entrevista, recusar-se a fazer qualquer exame, solicitar a substituição do/a entrevistador/a, ou deixar de participar da pesquisa a qualquer momento. Não será feito qualquer pagamento pela sua participação e todos os procedimentos realizados serão inteiramente gratuitos. Os participantes poderão ter acesso aos resultados das análises realizadas no estudo por meio de publicações científicas e do website oficial da pesquisa (www.elsa.org.br).

Os exames e medidas realizados no estudo não têm por objetivo fazer o diagnóstico médico de qualquer doença. Entretanto, como eles podem contribuir para o/a Sr/a. conhecer melhor sua saúde, os resultados destes exames e medidas lhe serão entregues e o/a Sr/a. será orientado a procurar as unidades da rede SUS ou outro serviço de saúde de sua preferência, quando eles indicarem alguma alteração em relação aos padrões considerados normais. Se durante a sua

permanência no CI-MG forem identificados problemas que requeiram atenção de urgência/emergência, o/a Sr/a. será atendido/a no Hospital das Clínicas da UFMG.

Todas as informações obtidas do/a Sr/a. serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise científica e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto. Com a finalidade exclusiva de controle de qualidade, sua entrevista será gravada e poderá ser revista pela supervisão do projeto. A gravação será destruída posteriormente. Como nos demais aspectos do projeto, serão adotados procedimentos para garantir a confidencialidade das informações gravadas. Em nenhuma hipótese será permitido o acesso a informações individualizadas a qualquer pessoa, incluindo empregadores, superiores hierárquicos e seguradoras. Uma cópia deste Termo de Consentimento lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, ou qualquer intercorrência, o/a Sr/a. pode procurar a coordenadora do ELSA Brasil em Minas Gerais, Professora Sandhi Maria Barreto, Faculdade de Medicina da UFMG, no endereço: Av Alfredo Balena, 190, Campus Saúde; telefones (31) 3409-9938 ou (31) 3409-9140. O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais pode ser contatado pelo seguinte telefone: (31) 3409-4502.

Sua assinatura a seguir significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa ELSA Brasil.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do participante _____

Documento de Identidade _____

Data de nascimento _____

Endereço _____

Telefone para contato _____

Declaro que compreendi as informações apresentadas neste documento e dei meu consentimento para participação no estudo.

Autorizo os pesquisadores do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil, a obter informações sobre a ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza em registros de saúde junto ao setor de recursos humanos da UFMG e a outras instituições de saúde públicas ou privadas, conforme indicar a situação específica. No caso de hospitalização, autorizo, adicionalmente, que o/a representante do ELSA, devidamente credenciado/a, copie dados constantes na papeleta de internação, bem como resultados de exames realizados durante minha internação. As informações obtidas somente poderão ser utilizadas para fins estatísticos e deverão ser mantidas sob proteção, codificadas e sem minha identificação nominal.

Assinatura _____

Declaro concordar que amostras de sangue sejam armazenadas para análises futuras sobre as doenças crônicas em estudo. Sim-Não.

Assinatura _____

Local _____ Data ____ / ____ / ____

Nome do/a entrevistador/a: _____

Código do/a entrevistador/a no CI-MG _____

Assinatura _____



1-Em Sexta-feira, 9 de Maio de 2014 10:21, PubliELSA <publielsa@fiocruz.br> escreveu:
Prezado(a) Autor(a):

Encontra-se disponível no sistema PubliELSA a avaliação do Comitê de Publicação, referente a seu trabalho 14_0175 (Relação entre marcadores de adiposidade, resistência à insulina, hemoglobina glicada e função cognitiva em estudo multicêntrico brasileiro ELSA-Brasil).

Atenciosamente,
PubliELSA

2- Trabalho 15_0340 – 1ª versão Proposta aprovada

Título provisório: Associação entre função cognitiva, diabetes e estados glicêmicos alterados na linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto.

Tipo: Tese

Cadastro: 18/11/2015

Decisão final: Aprovado com comentários opcionais (06/06/2016)

ANEXO III -1- Comprovante da submissão do artigo na revista Diabetes Care:
 Association between markers of adiposity, insulin resistance, prediabetes and cognitive
 function: Longitudinal Study of Adult Health ELSA – Brasil

Diabetes Care



**Association between markers of adiposity, insulin
 resistance, prediabetes and cognitive function: Longitudinal
 Study of Adult Health
 ELSA – Brasil**

Journal:	<i>Diabetes Care</i>
Manuscript ID:	DC18-1043
Manuscript Type:	Original Article: Epidemiology/Health Services Research
Date Submitted by the Author:	13-May-2018
Complete List of Authors:	Teixeira, Monica; UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, Department of Internal Medicine; UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, Department of Internal Medicine Passos, Valéria; Universidade Federal de Minas Gerais Faculdade de Medicina Barreto, Sandhi; Universidade Federal de Minas Gerais Faculdade de Medicina Schmidt, Maria; Universidade Federal do Rio Grande do Sul Duncan, Bruce; Federal University of Rio Grande do Sul, Graduate Studies Program in Epidemiology; University of North Carolina, Department of Epidemiology, School of Public Health Beleigoli, Alline; University of Adelaide - Waite Campus Fonseca, Maria; Fundacao Oswaldo Cruz Vidigal, Pedro; Universidade Federal de Minas Gerais Faculdade de Medicina Figueiredo, Roberta; Universidade Federal de Sao Joao del-Rei Colosimo, Enrico; Universidade Federal de Minas Gerais Araujo, Larissa; Universidade Federal do Ceara de Fatima Haueisen Sander Diniz, Maria; UFMG, Internal Medicine

Anexo III-2- Comprovante da submissão do resumo do artigo no Congresso Europeu de Diabetes

Association between diabetes and cognitive function at baseline of a multicentric Brazilian cohort (ELSA- Brasil).

02/04/2018

cOASIS, The Online Abstract Submission System



Control/Tracking Number: A-18-1310-EASD

Activity: Abstract

Current Date/Time: 4/2/2018 7:50:48 PM

Diabetes and cognitive function: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)

Author Block: M. Teixeira¹, V. Passos¹, S. Barreto¹, M. Schmidt², B. Duncan², A. Beleigoli¹, M. Fonseca³, P. Vidigal¹, L. Araujo⁴, M. Diniz¹;

¹Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, ²Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil, ³Public Health School, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil, ⁴Public Health School, Universidade Federal do Ceara, Fortaleza, Brazil.

open Association between diabetes and cognitive function at baseline in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (eLSA- Brasil)

Mônica M. teixeira ^{1,4*}, Valéria M. passos^{1,4}, Sandhi M. Barreto¹, Maria I. Schmidt², Bruce B. Duncan², Alline M. R. Beleigoli^{2,6}, Maria J. M. fonseca³, Pedro G. Vidigal², Larissa f. Araújo⁵ & Maria de fátima H. S. Diniz¹

Diabetes has been associated with cognitive changes and an increased risk of vascular dementia and Alzheimer's disease, but it is unclear whether there are associations between diabetes and early alterations in cognitive performance. The present study consisted of a cross-section analysis of 14,444 participants aged 35–74 years and from a developing country at baseline in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA–Brasil); these participants were recruited between 2008 and 2010. We investigated whether there was an association between diabetes and early changes in the cognitive performance of this Brazilian population. To assess cognitive domains, we used the word-list learning, word-list delayed recall and word recognition tests along. Phonemic verbal fluency tests included semantic phonemic test (animals) and a phonemic test (words beginning with the letter f). executive functions associated with attention, concentration and psychomotor speed were evaluated using the Trail Making Test B. The exposure variable in the study was defined as diabetes. Multiple linear regression was used to estimate the association between diabetes and cognitive performance. the results were adjusted for age, sex, education, hypertension, coronary disease, depression, physical activity, smoking, alcohol consumption, and the cholesterol/HDL-C ratio. We found a significant association between diabetes and decreased memory, language and executive function (attention, concentration and psychomotor speed) performance in this population from a country with a distinct epidemiological profile, even after adjusting for the main intervening variables.

The world population is ageing, and the incidence of neurodegenerative diseases associated with age is increasing. Diabetes mellitus (diabetes) has been associated with cognitive changes and an increased risk of vascular dementia¹ and Alzheimer's disease². The number of people diagnosed with diabetes worldwide is approximately 422 million individuals³. Cognitive dysfunction in individuals with diabetes can result from interactions between inherent metabolic abnormalities, such as hyperglycaemia, hyperinsulinaemia, and micro- and macrovascular complications, in addition to hypertension, dyslipidaemia, depression and obesity^{4–7}. The precise mechanisms involved in degenerative diseases in patients with diabetes are unknown and not fully understood; thus, they are considered quite complex and dynamic⁸.

¹ Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil. ²Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. ³Public Health School, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil. ⁴Faculty of Medicine, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil. ⁵Public Health School, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil. ⁶Flinders University, Adelaide, Australia.

*email: mfhdsdiniz@yahoo.com.br

Some studies show a worse performance in cognitive tests among patients with diabetes than among individuals without diabetes, with deficits in several domains, especially executive function, memory, psychomotor speed and attention^{9,10}. A systematic review that included case-control and population-based studies showed that the risk of overall cognitive dysfunction was increased in people with diabetes in five of seven cohorts. In addition, the association of decreased cognitive performance in one or more domains in was reported in 13 of the 20 cross-sectional studies and in five of the seven longitudinal studies included in this review¹¹. According

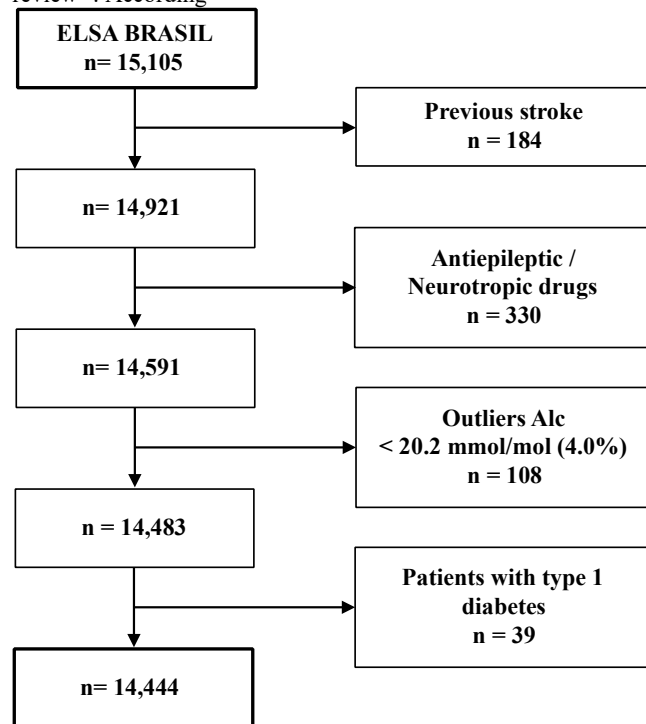


Figure The process of selection of the study population.

to Berg *et al.*, the association between diabetes and cognition differed among the domains; the processing speed was significantly affected in 63% of the studies; attention, in 50%; memory, in 44%; cognitive flexibility, in 38%; one language, 33% and general intelligence in 31%¹¹. These functions are particularly relevant because they involve behaviours such as problem solving, judgement, and changing habits. All these functions are important in prescribing complex tasks, such as aligning the insulin dose with the carbohydrate content, predicting the impact of physical activity on blood glucose, or even recognizing and treating hypoglycaemia and hyperglycaemia appropriately^{12,13}.

Many studies have investigated the association of diabetes and cognition only in elderly populations^{2,5,7}. Recognizing early changes in cognition tests in patients with diabetes may be important for potential future interventions that help mitigate unfavourable consequences, thereby improving the management of these problems.

This study has the purpose of assessing whether there is an association between cognitive test performance and diabetes at baseline in a large cohort of young and middle-aged individuals in a developing country that has been experiencing a sociodemographic and nutritional transition in the last three decades. The relevance of this study deserves to be highlighted; this is a Latin American cohort, and there are increasing incidence rates of diabetes and cognitive impairment in middle and low-income countries¹⁴.

Material and Methods

Study population and ethics. The present study is a subproject of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA–Brasil). The baseline data was collected from 2008 to 2010 in public universities and research institutions in six Brazilian capitals: the Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET-MG), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Universidade de São Paulo (USP) and Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). The purpose of the ELSA-Brasil study was to investigate the risk factors and incidence of chronic diseases, especially diabetes and cardiovascular diseases¹⁵. The data collection was performed via face-to-face interviews, anthropometric measures, arterial pressure and laboratorial tests in the six research centres¹⁶.

The baseline ELSA-Brasil cohort included 15,105 individuals aged between 35 and 74 years; 54.3% were women, 17.3% had diabetes, 35.4% had hypertension, 22.9% were obese, and 40.2% were overweight. In the present analysis, 184 participants were excluded due to a previous history of stroke; 330 were excluded due to their use of antiepileptic medications, neurotropic agents, or psychotropic agents that could interfere in the cognitive tests; and 108 were excluded due to a glycated haemoglobin (A1c)

level below 4.0%. We excluded 39 patients with type 1 diabetes. The remaining final sample size was 14,444 individuals (Fig. 1).

All participants signed the free informed consent form from the ELSA-Brasil study. This study was approved by the Ethics and Research Committees of all institutions, including the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte (ETIC 186/06), and the National Research Ethics Committee. This study was approved by the National Commission of Ethics in Research (CONEP), and all methods were conducted according to the relevant guidelines and regulations of this cohort¹⁶.

tests of cognitive function (response variables). Cognitive performance was assessed using internationally standardised tests. The Brazilian version of the learning, recall and word recognition test of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) includes a list of ten unconnected words that was showed to the participant. Immediately afterwards, the participant had to recall as many words as possible. This procedure was performed three times to evaluate immediate recall (word-list learning). This test evaluates the retention of learned words by delayed recall after approximately five minutes, during a second phase of the test. Word recognition was assessed by a list of 20 words (ten from the initial stage mixed with ten other words). Participants had to recognise the greatest possible number of words from the initial phase (word recognition test). Memory is a sum of learning, recall and word recognition tests¹⁷.

Verbal fluency was assessed by tests that evaluate language, memory and executive functions. Verbal fluency tests include a semantic phonemic test (animals) and a phonemic test (words beginning with the letter F). These tests ask the participant to say all the words related to the category (animals) and beginning with the letter F that they can remember within one minute, with final scoring following standardization rules¹⁷.

Executive functions associated with attention, concentration and psychomotor speed were evaluated using the Trail Making Test B, which requires the participant to draw a line connecting numbers and words as quickly as possible without lifting the pencil from the paper. The task execution time is then noted¹⁷. Version A of Trail Making Test B was used as training for version B (Trail B), as pre-tests revealed that many participants had difficulty understanding this task¹⁷⁻²¹.

Diabetes (explanatory variable). Samples were collected after a 12-hour fast, stored in a freezer at -80°C and sent to the certified central laboratory in São Paulo. An oral glucose tolerance test (OGTT) was administered to all participants without a known diabetes diagnosis [15]. Glycaemia was measured using the enzymatic colorimetric method (ADVIA 1200 Siemens Deerfield, IL, USA), and glycated haemoglobin A1c was measured using *high-pressure chromatography* (HPLC - Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA).

Diabetes was defined as A1c $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol), fasting glycaemia ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L), or OGTT ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L), according to the American Diabetes Association (ADA) criteria; by insulin and antidiabetic drug use; or by the self-reported medical diagnosis of diabetes.

covariates. We investigated and categorised sociodemographic variables such as age, sex and education. Age was grouped as follows: 35 to 44, 45 to 54, 55 to 64 and ≥ 65 to 75 years old. Education was divided into four sub-groups: < 8 years (incomplete fundamental school), eight years (complete fundamental school), 9–11 years (high school) and ≥ 12 years (university degree)²². Leisure time physical activity was assessed using the long modified version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) and was categorised as low, moderate and high²³. Smoking *status* was categorised as never, former, and current smoker. Alcohol use was categorised as low (weekly consumption ≤ 175 g), moderate (176–350 g weekly consumption) and high (> 350 g weekly consumption).

To assess adiposity, we used anthropometric data and applied standardised techniques and equipment. Weight (kg) and height (m) were measured with the participant barefoot and wearing light clothes using a ToledoTM scale (accuracy 100 g) and a stadiometer (accuracy 0.1 cm), respectively. Body mass index was also determined [weight (kg)/height (m^2)]. Abdominal circumference (midpoint between the last rib and the iliac crest) was measured using an inelastic tape (cm), and the average of two measures was used in the analysis. The measures were confirmed by trained and certified study personnel according to the standards of the project²⁴.

Arterial hypertension was defined by a self-reported medical diagnosis of hypertension, use of anti-hypertensive drugs, or blood pressure $\geq 140/90$ mmHg at the time of evaluation (sum of two measures). Coronary heart disease was defined as a history of myocardial revascularization and/or myocardial infarction. Depression was defined by the use of antidepressant drugs at the time of the interview.

Total cholesterol was determined by the enzymatic colorimetric method; high-density cholesterol (HDL-C) was determined by the homogeneous colorimetric method without precipitation, and triglycerides were determined by glycerol-phosphate peroxidase (ADVIA 1200 Siemens Deerfield, IL, USA). We used the total cholesterol/HDL-C ratio as a covariate²⁵.

Statistical analysis. The statistical analysis was accomplished using STATATM software (Stata Corporation, College Station, TX, USA), v. 14.0. The categorical variables were described as frequencies and percentages. The continuous variables were described by the means and standard deviations (SDs) or medians and interquartile ranges, according to the normality of data definition, which was tested in histograms, and coefficients of asymmetry (skewness) and kurtosis. In the univariate analysis, Pearson and Spearman's correlations were used for the continuous variables with normal and non-normal distributions, respectively, to assess the correlation between the potential factors and cognitive performance. To compare means and medians from the cognitive tests among the potential associated factors, we used Student's t-test, the Mann-Whitney test, ANOVA or the Kruskal-Wallis test. All the variables with $p < 0.20$ in the univariate analysis were pre-selected for inclusion in

the multivariate analysis. The Trail Making Test B had a skewed distribution; therefore, we used the natural logarithmic transformation (log-transformed).

Multiple linear regression (forward) was applied for response variables memory test, verbal fluency test (animals and letter F), and log-transformed Trail Making Test B to estimate the association between cognitive performance and diabetes (yes/no). The data were adjusted for age (categorical), sex and education in model 1; for all model 1 variables plus hypertension, coronary disease, and depression in model 2; and for all model 2 variables plus physical activity, smoking, alcohol use, and total cholesterol/HDL-C ratio in model 3.

Variables	Total population N = 14,444
Demographics	
Female n (%)	7,850(54.4)
Age (years), n (%)	
35 a 44	3,233(22.4)
45 a 54	5,687(39.4)
55 a 64	4,036(28.0)
65 a 74	1,488(10.2)
Education, n (%)	
Incomplete fundamental	840(5.8)
Complete fundamental	982(6.8)
High school	4,991(35.0)
University degree	7,631(52.8)
Cognitive function	
Word-list learning mean $\pm$ SD	21.1 $\pm$ 3.9
Word-list delayed recall median[IQ]	7 [6–8]
Word recognition test median[IQ]	10[9–10]
Memory (learning, recall and word recognition test)	37.7 $\pm$ 5.9
Phonemic verbal fluency test (letter F) mean $\pm$ SD	12.5 $\pm$ 4.5
Semantic phonemic test (animals) mean $\pm$ SD	18.5 $\pm$ 5.3
Trail-making test B median[IQ]	95[73–132]
Habits and comorbidities	
Physical activity level, n (%)	
Low	10,913(76.7)
Moderate	2,317(16.3)
High	1,006(7.1)
Smoking, n (%)	
Never	8,234(57.1)
Former	4,335(30.0)
Current	1,874(13.0)
Alcohol consumption (g/week), n (%)	
≤ 175	13,119(90.9)
176–350	939(6.5)
>350	383(2.7)
Diabetes n (%)	
No	11,999(83.1)
Yes	2,442 (16.9)
Hypertension, n (%)	
No	9,331(64.6)
Yes	5,099(35.4)
Coronary artery disease, n (%)	

No	13,399(96.8)
Yes	439(3.2)
Depression, n (%)	
No	13,649(95.0)
Yes	795(5.0)
Markers of adiposity, and laboratorial tests	
Body mass index,(kg/m ²)	27.0 ± 4.7
Waist circumference (cm)	91.2 ± 12.8
A1c mmol/mol(%)	36.6 ± 12.0 (5.5 ± 0.96)
Fasting plasma glucose (mg/dl)	106.7 ± 29.2
Triglycerides (mg/dL) median[IQ]	114.0[81–166]
HDL-C (mg/dl) mean ± SD	56.7 ± 14.5
Total Col-HDL-C median[IQ]	3.9[3.2–4.6]

Table 1. Characteristics of the participants of the study- ELSA-Brasil (2008–2010). *Note.* Memory = word-list learning + word-list delayed recall + word recognition tests. Data are presented as mean ± SD, median [IQ] or n (%). N: number; %: percentage; SD: standard deviation; IQ: interquartile range. A1c: glycated hemoglobin; Total Col-HDL-C – total cholesterol/High density cholesterol ratio.

Variable	Memory test (learning, recall and word recognition test)			
	Model 1 β[CI 95%] R ² 0.21	Model 2 β[CI 95%] R ² 0.21	Model 3 β[CI 95%] R ² 0.22	Final Model β[CI 95%] R ² 0.21
Diabetes	−0.58 [−0.82, −0.34]***	−0.58 [−0.82, −0.34]***	−0.57 [−0.82, −0.31]***	−0.53 [−0.77, −0.29]***
Age (years)				
35 a 44	1	1	1	1
45 a 54	−0.75 [−0.98, −0.51]***	−0.75 [−0.98, −0.51]***	−0.60 [−0.84, −0.35]***	−0.64 [−0.87, −0.40]***
55 a 64	−1.78 [−2.03, −1.52]***	−1.78 [−2.03, −1.52]***	−1.68 [−1.96, −1.41]***	−1.68 [−1.94, −1.42]***
65 a 74	−3.70 [−4.04, −3.36]***	−3.70 [−4.02, −3.36]***	−3.63 [−3.99, −3.26]***	−3.65 [−3.99, −3.31]***
Female sex	2.07 [1.90, 2.25]***	2.07 [1.90, 2.25]***	2.08 [1.87, 2.28]***	2.00 [1.81, 2.20]***
Education				
Incomplete fundamental	1	1	1	1
Complete fundamental	2.23[1.71, 2.75]***	2.23[1.71, 2.75]***	2.27[1.75, 2.80]***	2.20[1.68, 2.71]***
High schoool	4.30[3.88, 4.72]***	4.30[3.88, 4.72]***	4.22[3.79, 4.66]***	4.22[3.80, 4.65]***
University degree	7.21[6.80, 7.63]***	7.22[6.80, 7.63]***	7.09[6.66, 7.52]***	7.06[6.65, 7.47]***
Smoking				
No			1	1
Former			−0.46 [−0.67, −0.25]***	−0.45 [−0.65, −0.24]***
Current			−0.90 [−1.19, −0.62]***	−0.88 [−1.16, −0.61]***
Alchoho l (g/week)				
1–175			1	1
176–350			0.68[0.31, 1.06]***	0.66[0.29, 1.03]**
>350			0.61[−0.03, 1.19] *	0.42[−0.15, 0.98]
Total Col-HDL-C			−0.13[−0.22, −0.04]**	−0.15 [−0.24, −0.06]***

Table 2. Multivariate regression final models with memory function test and diabetes in ELSA-Brasil (baseline 2008–2010) n = 14,444. *Note.* Total Col-HDL-C-Total cholesterol/High density cholesterol ratio. β[CI95%]

– coefficient β and 95% confidence interval; R^2 - R^2 adjusted. Model 1- Adjustment by age, sex and education, Model 2 - Model 1 plus hypertension, coronary disease and depression. Model 3 - Model 2 plus physical activity, smoking, alcohol use, total cholesterol / HDL-C. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ Final models included variables with $p < 0.05$.

Results

There were 14,444 participants in this study; 54% were female, and the mean age was 52.0 years (± 9.1). The education level was high; 52.8% of the participants had a university degree. The characteristics of the participants are depicted in Table 1: 76.7% were sedentary, 57.0% never smoked, 63.1% were overweight (BMI 25.0–29.9 kg/m²), and 22.8% were obese (BMI ≥ 30.0 kg/m²). In the univariate analysis, there was an association between a worse cognitive performance in all cognitive tests and the highest age group, decreased schooling and smoking. The variables with $p < 0.2$ in the univariate analysis were maintained in the multivariate analyses: hypertension, physical activity, alcohol use, coronary disease, and the total cholesterol/HDL-C ratio.

Table 2 shows the result of the linear regression between the memory tests (learning, recall and word recognition tests) and diabetes. In the final model, we found that a lower cognitive performance was associated with diabetes. The results also showed better cognitive performance in women, and poor cognitive performance was associated with increased age, decreased schooling, smoking, moderate consumption of alcohol, and increased total cholesterol/HDL-C ratio. In Tables 3 and 4, we present the results of the linear regression analysis between verbal phonemic fluency (letter F), semantic phonemic test (animals) and diabetes. In this executive domain, the final model shows a worse cognitive performance with diabetes. Decreased cognitive performance was associated with increased age, among men, with decreased education, hypertension, depression, smoking and decreased physical activity levels.

Therefore, diabetes was associated with a decreased cognitive performance in the memory tests (learning, recall and word recognition tests) ($\beta -0.53 [-10.77; -0.29]$ adjusted R^2 0.21). The verbal fluency test (letter F) performance was decreased among patients with diabetes ($\beta -0.50 [-0.69; -0.31]$ adjusted R^2 0.18) and semantic phonemic test (animals) also was decreased among patients with diabetes ($\beta -0.27 [-0.50; -0.04]$ adjusted R^2 0.21), although the magnitude of the association decreased slightly after all adjustments. Finally, an association was found between diabetes and the Trail Making Test B ($\beta 1.03 [1.02; 1.06]$ adjusted R^2 0.30), after adjustments (Table 5). Therefore, in the final model, decreased cognitive performance was demonstrated in men, older individuals, patients with low education levels, hypertensive individuals and those who smoke.

Discussion

At baseline in this large Brazilian cohort with relatively young participants (52.0 $\pm$ 9.1 years old), an association between cognitive performance in the domains of memory (learning, recall and word recognition tests), phonemic verbal fluency tests (letter F and animals), trail making and diabetes has been shown. This association occurred independently of education and other traditional risk factors (such as lipid levels), comorbidities (such as hypertension), and health-related behaviours (such as smoking).

Variable	Phonemic verbal fluency (letter F)			
	Model 1 β [CI 95%] R^2 0.17	Model 2 β [CI 95%] R^2 0.18	Model 3 β [CI 95%] R^2 0.18	Final Model β [CI 95%] R^2 0.18
Diabetes	-0.57[-0.75, -0.38]***	-0.52[-0.71, -0.33]***	-0.53[-0.72, -0.33]***	-0.50[-0.69, -0.31]***
Age (years)				
35 a 44	1	1	1	1
45 a 54	-0.33[-0.51, -0.15]***	-0.30[-0.49, -0.12]***	-0.38[-0.57, -0.20]***	-0.37[-0.56, -0.19]***
55 a 64	-0.81[-1.00, -0.61]***	-0.71[-0.91, -0.50]***	-0.83[-1.04, -0.63]***	-0.85[-1.05, -0.65]***
65 a 74	-1.36[-1.62, -1.10]***	-1.26[-1.53, -0.99]***	-1.38[-1.66, -1.11]***	-1.37[-1.63, -1.10]***
Female sex	0.13 [-0.01,0.27]	0.11 [-0.03, 0.25]	0.18 [0.03, 0.33]*	0.14 [0.01, 0.28]*
Education				
Incomplete fundamental	1	1	1	1
Complete fundamental	1.58[1.20,1.96]***	1.52[1.13,1.90]***	1.50[1.11,1.89]***	1.57[1.19,1.95]***
High school	3.57[3.26,3.88]***	3.56[3.25,3.87]***	3.52[3.21,3.84]***	3.54[3.23,3.85]***
University degree	5.83[5.53,6.13]***	5.80[5.49,6.10]***	5.76[5.45,6.07]***	5.77[5.46,6.07]***
Hypertension				
No		1	1	1
Yes		-0.35[-0.50, -0.20]***	-0.34[-0.50, -0.19]***	-0.33[-0.48, -0.18]***
Depression				

No		1	1	1
Yes		0.66[0.36,0.96]***	0.66[0.35,0.96]***	0.66[0.37,0.96]***
Smoking				
No			1	1
Former			0.39[0.23,0.55]**	0.40[0.25,0.56]**
Current			0.14[-0.08,0.36]	0.14[-0.07,0.35]
Physical activity				
Low			1	1
Moderate			0.25[0.06,0.44]**	0.27[0.09,0.46]**
High			0.21[-0.07,0.48]	0.17[-0.10,0.44]

Table 3. Final models of multivariate regression with phonemic verbal fluency test (letter F) and diabetes in ELSA-Brasil (baseline 2008–2010) n = 14,444. *Note.* β [CI95%] – coefficient β and 95% confidence interval; R^2 adjusted. Model 1- Adjustment by age, sex and education. Model 2 - Model 1 plus hypertension, coronary disease and depression. Model 3 - Model 2 plus physical activity, smoking, alcohol use, total cholesterol/HDL-C. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ Final models included variables with $p < 0.05$.

Previous cross-sectional and longitudinal studies have focused on the substantial epidemiological evidence suggesting that diabetes is associated with cognitive impairment^{5,7}. What is unclear is whether there is a specific pattern for impaired function in terms of the affected cognitive domains²⁶. Many researchers have described an association between diabetes and cognitive performance in studies in Asia, North America and Europe^{2,10,25,27,28}. However, the majority of studies in developed countries have been conducted in cohorts of patients over 60 years old and focused on cognitive diagnoses of conditions such as mild cognitive impairment and dementia^{2,4,10,28}.

The influence of diabetes on cognitive performance among young and middle-aged adults, such as the participants in the ELSA-Brasil cohort at baseline, is not well understood, especially in middle- and low-income countries. Our findings show associations between diabetes and cognitive performance in Brazilian individuals, where demographic and nutritional changes are increasing the prevalence of metabolic risk factors and threatening to accelerate the incidence of diabetes and neurodegenerative diseases²⁹. At the present study, diabetes had a significant impact on the performance of memory, phonemic verbal fluency and Trail B tests. In a prospective Dutch study, cognitive performance was measured twice over a five-year interval in 2,613 individuals aged 43–70 years at baseline (1995–2002). They evaluated changes in cognitive performance of individuals with previous or incident diabetes and compared global cognitive performance and specific domains of cognitive function (memory, speed, and cognitive flexibility) among individuals with and without type 2 diabetes. The results showed a decline in global cognitive function in individuals with diabetes that was 2.6 times greater than that in subjects without the disease. Interestingly, the magnitude of cognitive decline in most of the different domains was intermediate in subjects with incident diabetes in comparison with individuals without diabetes or individuals with diabetes that was prevalent at the study baseline. The results of this study seem to indicate that diabetes affects different domains of cognitive functioning at different stages of the disease process³⁰.

Previous analysis of this Brazilian cohort has found that education plays a greater role than age in performance on cognitive tests³¹. High education levels were the strongest predictor of maintained cognitive function according to different authors^{32,33}. In this study, the impact of education on cognitive performance remained higher than the impact of diabetes, age, and other characteristics.

Variable	Semantic phonemic test (animals)			
	Model 1 β [CI 95%] R^2 0.22	Model 2 β [CI 95%] R^2 0.21	Model 3 β [CI 95%] R^2 0.21	Final Model β [CI 95%] R^2 0.21
Diabetes	-0.35[-0.56, -0.14]**	-0.27[-0.50, -0.33]*	-0.30[-0.53, -0.06]*	-0.27[-0.50, -0.04]*
Age (years)				
35 a 44	1	1	1	1
45 a 54	-0.73[-0.94, -0.53]***	-0.72[-0.94, -0.50]***	-0.77[-0.99, -0.55]***	-0.75[-0.96, -0.53]***
55 a 64	-1.61[-1.83, -1.39]***	-1.54[-1.78, -1.30]***	-1.60[-1.84, -1.35]***	-1.56[-1.80, -1.32]***
65 a 74	-2.32[-2.62, -2.03]***	-2.21[-2.55, -1.88]***	-2.28[-2.61, -1.94]***	-2.21[-2.54, -1.89]***
Female sex	0.06 [0.10,0.21]	0.12 [-0.05, 0.28]	0.22 [0.04, 0.41]**	0.17 [0.01, 0.34]*

Education				
Incomplete fundamental	1	1	1	1
Complete fundamental	1.36[0.93,1.79]***	1.27[0.78,1.75]***	1.28[0.79,1.76]***	1.30[0.83,1.76]***
High school	3.45[3.10,3.80]***	3.35[2.97,3.75]***	3.37[2.98,3.77]***	3.37[2.99,3.75]***
University degree	6.88[6.53,7.22]***	6.75[6.37,7.13]***	6.77[6.38,7.15]***	6.77[6.39,7.14]***
Hypertension				
No		1	1	1
Yes		-2.82[-0.47, -0.10]**	-0.30[-0.49, -0.11]**	-0.28[-0.46, -0.10]**
Depression				
No		1	1	1
Yes		0.53[0.13,0.93]**	0.57[0.17,0.97]**	0.51[0.13,0.90]**
Smoking				
No			1	1
Former			0.31[0.12,0.50]**	0.33[0.15,0.52]**
Current			-0.01[-0.27,0.26]	0.01[-0.25,0.26]

Table 4. Final models of multivariate regression with semantic phonemic test (animals) and diabetes in ELSABrasil (baseline 2008–2010) n = 14,444. *Note.* β [CI95%] – coefficient β and 95% confidence interval; R^2 - R^2 adjusted. Model 1- Adjustment by age, sex and education. Model 2 - Model 1 plus hypertension, coronary disease and depression. Model 3 - Model 2 plus physical activity, smoking, alcohol use, total cholesterol/HDL-C. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ Final models included variables with $p < 0.05$.

In the final model relating diabetes and memory tests (learning, recall and word recognition tests), phonemic verbal fluency tests (letter F and animals) and the Trail Making Test B, women presented with better cognitive performance than men, some resemblance to the results found in a German study with middle-aged participants³⁴. We found an association between diabetes and cognitive performance, mainly in the domains of memory, attention, concentration, psychomotor speed and executive function. A meta-analysis examining the nature and magnitude of cognitive deficits in individuals with type 2 diabetes was performed to determine the magnitude of the Cohen effect (d) on the cognitive dysfunction of individuals with or without diabetes. The Cohen effect is characterised by differences in the standardised means between the experimental and comparison groups, divided by the standard deviation. The effect size “ d ” is characterised as small (0.2–0.3), medium (0.4–0.7) and large (≥ 0.8)³⁵. In the meta-analysis, which included 24 studies, a total of 26,137 patients ($n = 3,351$ with diabetes) met the inclusion criteria. The domains studied were verbal memory (15 studies, $n = 4,608$, $d = -0.28$), visual memory (6 studies, $n = 1,754$, $d = -0.26$), attention and concentration (14 studies, $n = 23,143$; $d = -0.19$), processing speed (16 studies, $n = 3,076$, $d = -0.33$), executive function (12 studies, $n = 1,784$, $d = -0.33$) and motor function (3 studies, $n = 2,374$, $d = -0.36$). The following tests showed the most noticeable performance decreases in samples from patients with diabetes: Rey Auditory Verbal Learning Test (immediate) ($d = -0.40$), Trail Making Test B ($d = -0.39$) and the Stroop Part I ($d = -0.28$)³⁶.

To date, insulin has been considered to have neuromodulatory effects that promote the plasticity of synapses³⁷. The impairment of insulin signalling, the presence of chronic inflammation and hyperglycaemia, the accumulation of advanced glycation end-products (AGEs) and increases in oxidative stress play an essential role in the pathogenesis of both diabetes and Alzheimer’s disease^{38,39}. Inflammatory cytokines produced by macrophages and adipocytes may cross the blood-brain barrier and activate stress kinases, inducing insulin resistance. Moreover, amyloid β protein oligomers can indirectly contribute to brain insulin resistance through the microglial induction of kinases. Neuronal insulin resistance impairs synaptic function and contributes to the neurodegenerative process⁴⁰. In a sample of 998 non-diabetic participants from a subanalysis of the ELSA-Brasil study, an association between a cluster of selected inflammatory biomarkers and poor cognitive scores was also demonstrated in middle-aged women⁴¹. Micro- and macrovascular disease and unstable metabolic control in individuals with diabetes, including severe hypoglycaemic events, are also critical for cognitive changes^{1,12}.

Furthermore, the loss of brain volume has been described in patients with diabetes, particularly in regions of the hippocampus, thalamus, and cerebellar area⁴². Meta-analysis identified reduced resting-state brain activity in all brain regions in individuals with type 2 diabetes⁴³. Although cognitive dysfunction is still not considered to

Variable	Natural Log of the trail-making test B
----------	--

	Model 1 e ^β [CI 95%] R ₂ 0.29	Model 2 e ^β [CI 95%] R ₂ 0.29	Model 3 e ^β [CI 95%] R ₂ 0.30	Final Model e ^β [CI 95%] R ₂ 0.30
Diabetes	1.05[1.03,1.07]***	1.03[1.01,1.05]**	1.03[1.01,1.05]***	1.03[1.02,1.06]***
Age (years)				
35 a 44	1	1	1	1
45 a 54	1.16[1.14,1.18]***	1.15[1.14,1.18]***	1.16[1.14,1.18]***	1.16[1.14,1.18]***
55 a 64	1.28[1.26,1.31]***	1.27[1.24,1.29]***	1.28[1.25,1.30]***	1.28[1.26,1.31]***
65 a 74	1.42[1.38,1.45]***	1.38[1.34,1.42]***	1.39[1.35,1.43]***	1.40[1.37,1.44]***
Female sex	1.03[1.02,1.04]***	1.03[1.02,1.04]***	1.02[1.01,1.04]***	1.03[1.02,1.04]***
Education				
Incomplete fundamental	1	1	1	1
Complete fundamental	0.87[0.83,0.92]***	0.87[0.82,0.91]***	0.87[0.83,0.92]***	0.88[0.83,0.92]***
High school	0.68[0.65,0.70]***	0.67[0.64,0.70]***	0.67[0.64,0.70]***	0.68[0.65,0.70]***
University degree	0.49[0.47,0.51]***	0.49[0.47,0.51]***	0.49[0.46,0.51]***	0.49[0.47,0.51]***
Hipertension				
No		1	1	1
Yes		1.05[1.03,1.06]***	1.04[1.03,1.06]***	1.05[1.03,1.06]***
Smoking				
No			1	1
Former			0.96[0.95,0.98]***	0.96[0.95,0.98]***
Current			0.98[-0.96,1.00]	0.98[0.96,1.00]

Table 5. Final models of multivariate regression with log trail-making test B and diabetes in ELSA-Brasil (baseline 2008–2010) n = 14,444. *Note.* e^β – β exponential; [CI95%] – confidence interval 95%. Model 1- Adjustment by age, sex and education. Model 2 - Model 1 plus hypertension, coronary disease and depression. Model 3 - Model 2 plus physical activity, smoking, alcohol use, total cholesterol / HDL-C. *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001 Final models included variables with p < 0.05.

be one of the main complications of diabetes, according to the current recommendations for good practice in the care of individuals with diabetes, it has become important to perform cognitive screening or cognitive assessment of these individuals^{13,44,45}.

The strengths of this study include the large sample, methodological rigor in data collection, centralised analysis of the laboratory tests and quality assurance control. The use of this brief battery of neuropsychological tests was standardised and validated for the Brazilian population, thus increasing the reliability of the results^{17,46}. In addition, a large set of covariables was evaluated, which allowed adjustment for a wide range of possible confounding factors. However, this study has some limitations. By its cross-sectional design, one cannot infer any causal relationship between cognitive performance and the associated variables. The investigation of the same variables in the follow-up of this cohort may add additional enlightening information. The ELSA-Brasil cohort has a much higher percentage of people with high education levels than the Brazil population. However, it is comparable to the cohorts of other international studies⁴⁷. Moreover, we were unable to evaluate all cognitive tests for each domain, as is the case with large longitudinal studies of adult health in the world. Unfortunately, this comprehensive assessment is logistically impossible in the vast majority of cases.

Although Brazil has a distinct epidemiological profile, the observed associations between diabetes, cognitive performance and metabolic risk factors are similar to those observed in cohorts in developed countries^{48,49}. Preventive strategies may be more effective to avoid the worsening of cognition functions in these high-risk individuals⁵⁰. Our data demonstrate that even a brief cognition evaluation is important in assessing the impact of diabetes on the mental health of this population, which may be of great relevance to many similar low- and middle-income countries. The ageing of our population will generate sharp increases in the number of older adults living with diabetes and, possibly, comorbid cognitive impairment. It is estimated, therefore, that the impaired treatment adherence and diabetes self-care represent a major challenge for future health systems around the world, particularly for those with fewer resources⁵⁰.

In conclusion, we found a significant association between diabetes and cognitive function test performance in this relatively young and highly educated Brazilian population.

Data availability

The datasets generated during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Received: 28 May 2019; Accepted: 6 January 2020;

Published: xx xx Published online: 31 January 2020

References

1. Duron, E., & Hanon, O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag* **4**, 363–381, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2496986/> (2008).
2. Chatterjee, S. *et al.* Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care* **39**, 300–307, <https://doi.org/10.2337/dc15-1588> (2016).
3. WHO- World Health Organization, <https://www.who.int/> (2019).
4. Zhao, X. *et al.* Biomarkers for cognitive decline in patients with diabetes mellitus: evidence from clinical studies. *Oncotarget* **9**(7), 7710–7726, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23284> (2018).
5. Kloppenborg, R. P. *et al.* Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol* **585**, 97–108, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18395201> (2008).
6. Sims-Robinson, C., Kim, B., Rosko, A. & Feldman, E. L. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat. Rev. Neurol* **6**, 551–559, <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2010.130> (2010).
7. Cukierman-Yaffe, T. *et al.* The Relationship Between the Score on a Simple Measure of Cognitive Function and Incident CVD in People With Diabetes: A Post Hoc Epidemiological Analysis From the ACCORD-MIND Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **102**(9), 3218–3225, <https://doi.org/10.1210/je.2016-3480> (2017).
8. Macklin, L. *et al.* Glucose tolerance and insulin sensitivity are impaired in APP/PS1 transgenic mice prior to amyloid plaque pathogenesis and cognitive decline. *Exp. Gerontology* **88**, 9–18, <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.12.019> (2017).
9. Avadhani, R. *et al.* Glycemia and cognitive function in metabolic syndrome and coronary heart disease. *Am. J. Med.* **128**(1), 46–55, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.08.025> (2015).
10. Palta, P. *et al.* Magnitude of Cognitive Dysfunction in Adults with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Six Cognitive Domains and the Most Frequently Reported Neuropsychological Tests within Domains. *J. Int. Neuropsychological Soc.* **20**, 278–291, <https://doi.org/10.1017/S1355617713001483> (2014).
11. Berg, E. D., Kloppenborg, R. P., Kessels, R. C., Kappelle, L. J. & Biessels, G. J. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochimica et. Biophysica Acta* **1792**, 470–481, <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2008.09.004> (2009).
12. Stoeckel, L. E. *et al.* Complex mechanisms linking neurocognitive dysfunction to insulin resistance and other metabolic dysfunction. *REVIEW. F1000 Res.* **5**, 353, <https://doi.org/10.12688/f1000research.8300.2> (2016).
13. Munshi, M. N. Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care* **40**, 461–467, <https://doi.org/10.2337/dc16-1229> (2017).
14. Salas, A. *et al.* The Prevalence, Correlates, Detection and Control of Diabetes among Older People in Low and Middle Income Countries. A 10/66 Dementia Research Group Population-Based Survey. *PLoS ONE* **11**, e0149616, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149616> (2016).
15. Lotufo, P. A. *et al.* Construction of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). *Rev. Saude Publica* **47**(Suppl 2), 3–9, <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047S20002> (2013).
16. Aquino, E. *et al.* Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am. J. Epidemiol.* **175**(4), 315–24, <https://doi.org/10.1093/aje/kwr294> (2012).
17. Passos, V. M. A., Caramelli, P., Benseñor, I., Giatti, L. & Barreto, S. M. *Methods Cognit. Funct. investigatiLongitud. Study Adult Health Sao Paulo Med. J.* **132**(3), 170–71, <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2014.1323646> (2014).
18. Batista, J. A., Giatti, L., Barreto, S. M., Galery, A. R. P. & Passos, V. M. A. Reliability of Cognitive Tests of ELSA-Brasil, the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. *Dement Neuropsychol* **12**(7(4)), 367–373, <https://doi.org/10.1590/S1980-57642013DN74000003> (2013).
19. Bertolucci, P. H. *et al.* Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr* **59**, 532–6, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588630> (2001).
20. Machado, T. H. *et al.* Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task FAS. *Dement. Neuropsychologia* **3**(1), 55–60, <https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN30100011> (2009).
21. Pellegrino Baena, C. *et al.* Migraine and cognitive function: baseline findings from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health: ELSA-Brasil. *Cephalalgia* **38**, 1525–1534, <https://doi.org/10.1177/0333102417737784>
22. UNESCO. International Standard Classification of Education 1997, https://www.unesco.org/education/information/nfsunesco/doc/iscsed_1997.htm. Acces 22 Sept. 2015
23. Hallal, P. C. & Victora, C. Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IP AQ) [letter]. *Med Sci Sports Exerc* **36** (3), 556, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076800> (2004)
24. Schmidt, M. I. *et al.* Cohort profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol* **44**, 68–75, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585730> (2004)
25. Lemieux, I. *et al.* Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec cardiovascular study. *Arch InterMed* **161**, 2685–2692, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11732933> (2001)
26. Stewart, R. & Liolitsa, D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet. Med.* **16**(2), 93–112, <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00027.x> (1999).
27. Das, S. K. *et al.* An epidemiologic study of mild cognitive impairment in Kolkata, India. *Neurology* **68**, 2019–26, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548552/> (2007)
28. Downer, B., Vickers, B. N., Al Snih, S., Raji, M. & Markides, K. S. Effects of Comorbid Depression and Diabetes Mellitus on Cognitive Decline in Older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* **64**, 109–17, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6130408/> (2016)
29. Schmidt, M. I. *et al.* Cohort profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-BRASIL). *Int. J. Epidemiol.* **44**(1), 68–75, <https://doi.org/10.1093/ije/dyu027> (2015).
30. Nooyens, A. C., Baan, C. A., Spijkerman, A. M. & Verschuren, W. M. Type 2 diabetes and cognitive decline in middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Diabetes Care* **33**, 1964–9, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20519662> (2010)

31. de Azeredo Passos, V. M. *et al.* Education plays a greater role than age in cognitive test performance among participants of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *BMCNeurology* **15**(1), 191, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26452731> (2015)
32. Albert, M. S., Savage, C. R., Berkman, L., Seeman, T. & Rowe, J. W. Predictors of cognitive change in older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *Psychol. and Aging* **70**, 578–589, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8749585> (1995)
33. Rowe, J. W. & Kahn, R. L. Successful aging. *The Gerontologist* **37**, 433–440, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9279031> (1997)
34. Winkler, A. *et al.* Association of diabetes mellitus and mild cognitive impairment in middle-aged men and women. *J Alzheimers Dis* **42**, 1269–77, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25024326> (2014)
35. Cohen, J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. (2 ed. New York) Lawrence Erlbaum Associates. 19–66 (1988)
36. Berg, E. V. D., Kloppenborg, R. P., Kessels, R. P. C., Kappelle, L. J. & Biessels, G. J. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochimica et Biophysica Acta* **1792**, 470–481, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848880> (2009)
37. Ferrario, C. R. & Reagan, L. P. Insulin-mediated synaptic plasticity in the CNS; Anatomical, functional and temporal contexts. *Neuropharmacology* **12**, 0–1, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217283> (2018)
38. Duncan, B. B. *et al.* Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes* **52**, 1799–1805, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829649> (2003)
39. De Felice, F. G. & Ferreira, S. T. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease. *Diabetes* **63**, 2262–2272, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24931033> (2014)
40. Simo, R., Ciudin, A., Simo-Servat, O. & Hernandez, C. Cognitive impairment and dementia: a new emerging complication of type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* **54**, 417–424, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28210868> (2017)
41. Cezaretto, A. *et al.* Utility of combined inflammatory biomarkers for the identification of cognitive dysfunction in non-diabetic participants of the ELSA-Brasil. *Psychoneuroendocrinology* **103**, 61–66, <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.01.003>. Epub (2019)
42. Roberts, R. O. *et al.* Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology* **82**, 1132–1141, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647028> (2014)
43. Macpherson, H., Formica, M., Harris, E. & Daly, R. M. Brain functional alterations in Type 2 Diabetes A systematic review of fMRI studies. *Frontiers Neuroendocrinology* **47**, 34–46, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28687473/> (2017)
44. Biessels, G. J. & Whitmer, R. A. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia* Aug **16** <https://doi.org/10.1007/s00125-019-04977-9> (2019)
45. ADA-American Diabetes Association (ADA). Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* **41**(Supplement 1), S28–S37, <https://doi.org/10.2337/dc18-S003> (2018).
46. Passos, V. M. A. *et al.* Verbal fluency tests reliability in a Brazilian multicentric study, ELSA-Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* **69**, 814–816, http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2011000600017 (2011)
47. Luchsinger, J. A., Cabral, R., Eimicke, J. P., Manly, J. J. & Teresi, J. Glycemia, Diabetes Status, and Cognition in Hispanic Adults Aged 55–64 Years. *Psychosom. Med.* **77**, 653–663, <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000208> (2015).
48. Xue, M. *et al.* Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Research Reviews* **55** <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100944> (2019)
49. Zheng, F., Yan, L., Yang, Z., Zhong, B. & Xie, W. HbA1c, diabetes and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabetologia* **61**(4), 839–848, <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4541-7> (2018).
50. Salas, A., Acosta, D., Guerra, M. & Huang, Y. Diabetes and dementia incidencia in Latin America; a 10/66 population-based cohort study. *The preprint server for Biology*. Jul, <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/148155v1> (2017)

Acknowledgements

The authors thank all participants and the staff of the ELSA-Brasil study for their important contributions. Statement of assistance: The authors give special thanks to Fernando Henrique Pereira for his statistical consultation. The ELSA-Brasil study was supported by the Brazilian Ministry of Health (Science and Technology Department) and the Brazilian Ministry of Science and Technology (Financiadora de Estudos e Projetos and CNPq National Research Council) (grants 01 060010.00 RS, 01 06 0212.00 BA, 01 06 0300.00 ES, 01 06 0278.00 Mg, 01 06 0115.00 SP, 01 06 0071.00 RJ).

Author contributions

M.M.T. wrote the manuscript. M.M.T., V.M.A.P. and M.F.H.S.D. planned the study and analysed the data. V.M.A.P., S.M.B., M.I.S., B.B.D., A.M.R.B., P.G.V. and M.F.H.S.D. critically reviewed and edited the manuscript for important intellectual content. M.J.M.F. and L.F.A. helped with the statistical analysis of the data. All authors approved the final version of the manuscript. M.M.T. is the guarantor of this work.

competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to M.M.T.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Open Access

License,



This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's

Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2020



Contents available at ScienceDirect

Diabetes Research
and Clinical Practice

journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres



International
Diabetes
Federation



Review

Markers of adiposity, insulin resistance, prediabetes and cognitive function at baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA – Brasil)



Mônica Maria Teixeira^a, Valéria Maria de Azeredo Passos^a, Sandhi Maria Barreto^b, Maria Inês Schmidt^c, Bruce B. Duncan^c, Alline M.R. Beleigoli^d, Maria de Jesus Mendes Fonseca^e, Pedro G. Vidigal^b, Roberta Carvalho Figueiredo^f, Enrico Colosimo^b, Larissa F. Araújo^g, Maria de Fátima Haueisen S. Diniz^{b,*}

^a Faculty of Medicine Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

^b Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

^c Postgraduate Studies Program in Epidemiology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^d College of Nursing and Health Sciences, Flinders University, Adelaide, Australia

^e Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil

^f Campus Centro Oeste Dona Lindu, Universidade Federal São João del Rey, Divinópolis, Brazil

^g Public Health School Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 March 2020

Received in revised form

21 September 2020

Accepted 5 October 2020

Available online 15 October 2020

Keywords:

Adiposity

Insulin resistance

Prediabetes

Cognitive function

ABSTRACT

Aim: The aim of the study is to investigate whether adiposity markers, insulin resistance and prediabetes are associated with cognitive performance in middle-aged men and women without diabetes.

Methods: Cross-sectional study with 11,115 adults without diabetes (34–64 years old). Cognitive performance was tested by word-list learning, word-list delayed recall, word recognition tests, semantic and phonemic verbal fluency tests and trail making test B. Linear regression models and generalized linear regression with logarithmic links between the cognitive tests and anthropometric indicators (body mass index [BMI]), insulin resistance (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance [HOMA-IR]), and prediabetes (impaired glucose tolerance) were stratified by sex. The results were adjusted for age, education, comorbidities, health-related behaviors, waist circumference, and lipids.

Results: Among women, higher BMI was associated with poorer performance on phonemic verbal fluency test (β -0.02 [-0.04; -0.01]) and memory tests (β -0.05 [-0.07; -0.02]). Higher HOMA-IR was associated with poorer cognitive performance in memory (β -0.11 [-0.19; -0.01]) and phonemic verbal fluency tests (β -0.12 [-0.20; -0.04]). In men, HOMA-IR (β -