

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

VIVIAN PROENÇA LARA

**AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À DEMÊNCIA
E AO COMPROMETIMENTO COGNITIVO NÃO DEMÊNCIA EM UMA
POPULAÇÃO DE IDOSOS DA CIDADE DE CAETÉ - MG (ESTUDO *PIETÀ*)**

Belo Horizonte - MG

2012

VIVIAN PROENÇA LARA

**AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À DEMÊNCIA
E AO COMPROMETIMENTO COGNITIVO NÃO DEMÊNCIA EM UMA
POPULAÇÃO DE IDOSOS DA CIDADE DE CAETÉ - MG (ESTUDO *PIETÀ*)**

Dissertação, como requisito parcial, para obter o grau de mestre em Ciências Farmacêuticas, submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais

Orientadora: Prof. Dra. Karina Braga Gomes Borges - UFMG

Co-orientadora: Prof. Dra. Ana Paula Salles Moura Fernandes - UFMG

Belo Horizonte - MG

2012

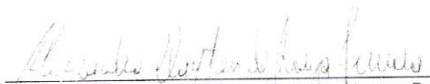
FOLHA DE APROVAÇÃO

VIVIAN PROENÇA LARA

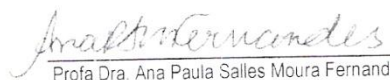
"Avaliação de fatores de risco associados à demência e ao comprometimento cognitivo não demência em uma população de idosos da cidade de Caeté - MG (Estudo Pietá)"


Dissertação, como requisito parcial para obter o título de mestre em Ciências Farmacêuticas, submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais e aprovada em quatro de dezembro de 2012.

COMISSÃO EXAMINADORA


 Dr. Alessandro Clayton de Souza Ferreira - Hermes Pardini


 Profa. Dra. Maria Aparecida Camargos Bicalho - UFMG


 Profa. Dra. Ana Paula Salles Moura Fernandes - UFMG


 Profa. Dra. Karina Braga Gomes Borges - UFMG

Aos idosos que participaram do estudo *Pietà*,
em especial àqueles que sofrem de demência.
Sem eles, nada disto teria sido possível.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por estar sempre comigo e ter guiado meus passos durante todo o desenvolvimento deste trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Karina Braga, orientadora dedicada e competente, por todos os ensinamentos, pela confiança e pela amizade. Não tenho palavras para dizer o quanto a admiro e o quanto lhe sou grata pela valiosa orientação.

À Prof^a. Dr^a. Ana Paula Fernandes por sua disponibilidade em me co-orientar, abrindo as portas do seu laboratório para que eu pudesse realizar esta pesquisa.

À Prof^a. Dr^a. Maria das Graças Carvalho pela atenção e por todas as ideias e sugestões que permitiram enriquecer o trabalho.

Ao Prof. Dr. Paulo Caramelli pela iniciativa de ter realizado o Estudo *Pietà*, sem o qual esta pesquisa não teria sido possível. Agradeço sua grande colaboração e parceria durante todo o projeto.

A todo o grupo do Estudo *Pietà*, na definição dos diagnósticos e em especial à Karoline Carmona pela inestimável ajuda na disponibilização dos dados.

Aos professores do curso de Farmácia, em especial aos do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, pelo incentivo constante.

À Kathryn Fontana pelo paciente treinamento da parte prática da pesquisa.

À Flávia Komatsuzaki pela colaboração com as análises estatísticas.

Ao Adriano Basques, do laboratório Geraldo Lustosa, pelos esclarecimentos sobre as análises metodológicas.

Ao colegiado de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em especial ao Prof. Dr. Armando Jr. e ao Eduardo Castro, pela disponibilidade e gentileza com que sempre me atenderam.

A todos os funcionários do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas pelo auxílio em várias ocasiões.

Aos queridos colegas e amigos dos laboratórios de Bioquímica, Hematologia e Biologia Molecular, em especial à Ritinha pelos anos de amizade e parceria, ao Arthur pela troca de experiências e conhecimentos sobre a *APOE* e à Gisele por ter iniciado esta linha de pesquisa na FAFAR.

Aos meus pais, Gervásio e Glaucia, fundamentais na minha vida, pelo amor, apoio e incentivo constante. Agradeço ainda a minha mãe pela revisão gramatical do texto.

Aos demais familiares: vó Lourdinha, madrinha Márcia, Laís, Tizé, tios Luiz e Fausto e aos amigos, especialmente, Quel e Nanda, pelo carinho e pela torcida.

À Mauricéia e à Lucia pelo apoio na reta final do trabalho.

À CAPES pela bolsa de estudos e à FAPEMIG pelo apoio financeiro em várias oportunidades.

Por fim, a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para o desenvolvimento deste projeto, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

Distúrbios neurodegenerativos, como comprometimento cognitivo e demência, surgem como consequências da idade. Com o objetivo de se investigarem os fatores que levam a um envelhecimento cerebral saudável, foi realizado, no município de Caeté – MG, o Estudo *Pietà*, pesquisa epidemiológica com a população de idade igual ou superior a 75 anos. Trezentos e nove participantes desse estudo foram divididos em três grupos: controle ($n=158$), comprometimento cognitivo não demência (CCND) ($n=92$) e demência ($n=59$), para que fossem avaliados e comparados parâmetros sociodemográficos, clínicos e laboratoriais. Os indivíduos foram entrevistados, passaram por avaliação clínica e neurológica e realizaram exames de sangue. Os resultados mostram que os níveis de cortisol sérico foram maiores no grupo com demência, intermediários no grupo com CCND e menores no grupo controle. Diferenças significativas foram observadas entre os grupos controle e CCND ($p=0,003$), controle e demência ($p=0,001$), mas não entre CCND e demência ($p=0,269$). Esses resultados sugerem que o aumento nos níveis do hormônio possa ser tanto causa quanto consequência de um dano hipocampal. Diferenças significativas entre os grupos ($p<0,05$) também foram observadas para os seguintes parâmetros: idade, estado civil, índice tornozelo-braço e frequência dos polimorfismos no gene *APOE*. Gênero, nível educacional e socioeconômico, índice de massa corporal, pressão arterial, diagnóstico de diabetes mellitus e perfil lipídico não apresentaram diferenças quando comparados os três grupos ($p>0,05$). Segundo análise multivariada, altos níveis de cortisol, baixos níveis de HDL-c e de triglicérides, genótipos $\epsilon 3\epsilon 4/\epsilon 4\epsilon 4$ da *APOE*, envelhecimento e estado civil: solteiros ou viúvos/separados/divorciados foram independentemente associados ao risco de CCND/demência. Este estudo identifica, portanto, fatores de risco associados ao desenvolvimento de CCND/demência, podendo ser o ponto de partida para ações que minimizem seus efeitos, a fim de que mais pessoas envelheçam com sua função cognitiva preservada.

Palavras chaves: demência, comprometimento cognitivo não demência, fatores de risco, cortisol, *APOE*.

ABSTRACT

Neurodegenerative disorders, such as cognitive impairment and dementia, emerge as consequences of aging. With the aim of evaluating the factors which lead to a healthy cerebral aging, it was accomplished, in the city of Caeté – MG, the *Pietà* Study, an epidemiological survey with the population aged 75 years or more. Three hundred and nine elderly subjects enrolled in this study were divided in three groups: controls ($n=158$), cognitive impairment no-dementia (CIND) ($n=92$) and dementia ($n=59$), so as to investigate and compare socio-demographic, clinical and laboratory parameters. The individuals were interviewed, went through clinical and neurological examination and had blood samples taken. Results show that levels of serum cortisol were higher in dementia group, intermediate in CIND group and lower in control group. Significant differences were observed between control and CIND groups ($p=0.003$), control and dementia ($p=0.001$), but not between CIND and dementia ($p=0.269$). These results suggest that the increase in hormone levels can be either cause or consequence of hippocampal damage. Significant differences among groups ($p<0.05$) were also observed for the following parameters: age, civil status, ankle-brachial index and polymorphism frequencies of *APOE* gene. Gender, educational level, socio-economic status, body mass index, blood pressure, diagnosis of diabetes mellitus and lipid profile did not show any differences ($p>0.05$) when the three groups were compared. According to multivariate analyses, higher cortisol levels, lower HDL-c and triglycerides, *APOE* $\epsilon 3\epsilon 4/\epsilon 4\epsilon 4$ genotypes, aging and civil status: never-married or widows/separated/divorced individuals were all independently associated with the risk of developing CIND/dementia. Therefore this study identifies risk factors associated with the development of CIND/dementia, which can be a starting point for actions that minimize their effects, so that more individuals can go through aging with their cognitive function preserved.

Key words: dementia, cognitive impairment no-dementia, risk factors, cortisol, *APOE*.

LISTA DE FIGURAS

1	Representação esquemática do gene e dos principais alelos e isoformas da <i>APOE</i>, definidos por SNPs, com conseqüente troca de aminoácidos nas posições 112 e 158 da cadeia polipeptídica	34
2	Mecanismos de associação entre hipertensão e demência/DA	46
3	Mecanismos fisiopatológicos propostos que relacionam diabetes às alterações cerebrais e a demência	51
 ARTIGO 1		
1	<i>Serum cortisol levels (µg/dL) according to groups (G1, G2 and G3)</i>	71
2	<i>Serum cortisol levels (µg/dL) by grouping individuals with CIND and dementia (G1 and G4)</i>	71

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

1	<i>Characteristics of the study population classified according the groups</i>	70
2	<i>Characteristics of the study population by grouping individuals with CIND and dementia classified according the groups</i>	70
3	<i>Median of serum cortisol levels according to APOE genotypes</i>	70

ARTIGO 2

1	<i>Socio – demographic parameters of the population (n=309) by group</i>	90
2	<i>Clinical parameters and deaths of the population (n=309) by group</i>	90
3	<i>Allelic and genotypic frequencies of APOE</i>	91
4	<i>Frequencies of the APOE genotypes grouped</i>	91
5	<i>Lipid profile by group</i>	92
6	<i>Lipid profile according to APOE genotypes</i>	92
7	<i>Multivariate Model of Independent Predictors of CIND and Dementia</i>	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
ABI	<i>Ankle-brachial index</i> (Índice tornozelo-braço)
ABN	Academia Brasileira de Neurologia
ACE-R	Exame Cognitivo de <i>Addenbrooke</i>
AchEIs	Inibidores da acetilcolinesterase
AD	<i>Alzheimer's Disease</i> (Doença de Alzheimer)
ADA	<i>American Diabetes Association</i> (Associação Americana de Diabetes)
ADI	<i>Alzheimer's Disease International</i> (Associação Internacional da Doença de Alzheimer)
AINEs	Antiinflamatórios não-esteróides
ApoE	Apolipoproteína E
<i>APOE</i>	Gene da apolipoproteína E
Apoer2	Receptor 2 de ApoE
<i>APOJ</i>	Gene da apolipoproteína J
Apo	Apolipoproteína
APP	Proteína precursora amilóide
<i>APP</i>	Gene da proteína precursora amilóide
Arg	Arginina
AVC	Acidente vascular cerebral
BHE	Barreira hemato-encefálica
BMI	<i>Body mass index</i> (Índice de massa corporal)
β A	Peptídeo beta-amilóide
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CCLÉ	CCL estável
CCLP	CCL em progresso para Doença de Alzheimer
CCND	Comprometimento Cognitivo Não Demência
CIND	<i>Cognitive Impairment No Dementia</i> (Comprometimento Cognitivo Não Demência)
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CNS	<i>Central nervous system</i> (Sistema nervoso central)
CT	Colesterol total
Cys	Cisteína
DA	Doença de Alzheimer
DAOP	Doença Arterial Periférica Obstrutiva
DBH-VI	VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão
dbSNP	<i>The Single Nucleotide Polymorphism Database</i> (Base de Dados dos Polimorfismos de Nucleotídeo Único)
DBP	<i>Diastolic blood pressure</i> (Pressão arterial diastólica)
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition</i> (Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais – Quarta edição)
DVa	Demência Vascular
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais
GWAS	<i>Genome-wide association studies</i> (Estudos genômicos de larga escala)
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de massa corporal
ITB	Índice tornozelo-braço
IQ	Intervalo interquartilico
LCE	Líquido cerebrospinal
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-R	Receptor de LDL-c
LRP1	Proteína relacionada ao receptor de LDL-c
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i> (Comprometimento Cognitivo Leve)
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
NFT	Novelos neurofibrilares
NSE	Nível socioeconômico
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas

OR	<i>Odds ratio</i> (Razão de chances)
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAOD	<i>Peripheral artery occlusive disease</i> (<i>Doença arterial obstrutiva periférica</i>)
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (Reação em cadeia da polimerase)
PIB	Produto Interno Bruto
<i>PS1</i>	Gene da presenilina 1
<i>PS2</i>	Gene da presenilina 2
RFLP	<i>Restriction fragment length polymorphism</i> (Polimorfismo de comprimento no tamanho de restrição)
RM	Ressonância magnética
RR	Risco Relativo
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SBP	<i>Systolic blood pressure</i> (Pressão arterial diastólica)
SES	<i>Socioeconomic status</i> (Status socioeconômico)
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Single nucleotide polymorphism (Polimorfismo de nucleotídeo único)
TC	<i>Total cholesterol</i> (colesterol total)
TG	Triglicérides
TMC	Tomografia computadorizada
TSH	Hormônio tireo-estimulante
VLDL-c	Lipoproteína de muito baixa densidade
VLDL-R	Receptor de VLDL-c

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E RELEVÂNCIA	15
1.1 Envelhecimento e demência	16
1.2 Estudo <i>Pietà</i>	17
2 REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 Envelhecimento populacional	20
2.2 Envelhecimento cerebral saudável	21
2.3 Comprometimento cognitivo	21
2.4 Demência e Doença de Alzheimer	23
2.4.1 <u>Características clínicas da Doença de Alzheimer</u>	24
2.4.2 <u>Patogênese da Doença de Alzheimer</u>	25
2.4.3 <u>Diagnóstico da Doença de Alzheimer</u>	26
2.4.4 <u>Tratamento da Doença de Alzheimer</u>	28
2.5 Metabolismo lipídico e Doença de Alzheimer	28
2.5.1 <u>Lípides e lipoproteínas plasmáticos</u>	28
2.5.2 <u>Apolipoproteína E</u>	31
2.6 Fatores de risco genéticos da Doença de Alzheimer	32
2.6.1 <u>Gene APOE</u>	33
2.7 Outros fatores de risco para demência e Doença de Alzheimer	40
2.7.1 <u>Idade e sexo</u>	40
2.7.2 <u>Nível educacional e socioeconômico</u>	41
2.7.3 <u>Estado civil</u>	43
2.7.4 <u>Hipertensão e Índice Tornozelo-Braço</u>	45
2.7.5 <u>Obesidade</u>	48
2.7.6 <u>Diabetes Mellitus</u>	50
2.7.7 <u>Cortisol</u>	52
3 OBJETIVOS	55
3.1 Objetivo Geral	56
3.2 Objetivos Específicos	56
4 RESULTADOS	57
4.1 Artigo 1 – <i>“High cortisol levels are associated with cognitive impairment no dementia (CIND) and dementia”</i>	58

4.2 Artigo 2 – “<i>Risk factors to cognitive impairment no dementia (CIND) and dementia: an epidemiological study from Brazil</i>”	72
5 DISCUSSÃO	93
6 CONCLUSÕES	101
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103
APÊNDICE A – Comprovante de submissão do Artigo 1 para Publicação	127
APÊNDICE B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	129
APÊNDICE C – Certificados	131

1 INTRODUÇÃO E RELEVÂNCIA

1.1 Envelhecimento e demência

Desde o século passado, tem-se presenciado uma transição demográfica que aumentou, significativamente, o número e a porcentagem de idosos no mundo e em nosso país. Particularmente expressivo é o aumento do número de indivíduos na faixa etária igual ou superior a 75 anos. Esse fenômeno de envelhecimento populacional lançou grandes desafios para a sociedade, devido ao seu profundo impacto socioeconômico, político e na saúde pública. Pôde-se observar, dentro desse contexto, uma maior ocorrência de doenças crônico-degenerativas na população idosa, entre elas, transtornos neuropsiquiátricos, como declínio cognitivo e demência.

A demência é uma síndrome caracterizada pela perda ou déficit das habilidades cognitivas, como memória e linguagem, por mudanças comportamentais e por um declínio significativo na realização de atividades diárias (DESAL *et al.*, 2010). Dentre as diversas causas de demência, a Doença de Alzheimer (DA) é a principal, sendo responsável por, pelo menos, a metade dos casos.

O papel da demência, particularmente da DA, como uma das principais causas de mortalidade em idosos, tem sido progressivamente reconhecido. Um levantamento da Academia Brasileira de Neurologia/ABN, divulgado no final de agosto de 2010, pela Agência Brasil no site da *FOLHA.com*, revelou que as mortes por DA no país passaram de 1343, em 1999, para 7882, em 2008, um aumento superior a 500%. De acordo com esse estudo, a demora no diagnóstico correto e o não acesso aos medicamentos adequados dificultam o tratamento. Estima-se que cerca de 5% da população brasileira com mais de 65 anos de idade sofre de DA, percentual dentro da média mundial. Como não há cura, se não for devidamente tratada e acompanhada ao longo dos anos, a doença tende a apresentar complicações e sequelas que comprometem a independência e a autonomia do paciente (AGÊNCIA BRASIL, 2010).

A DA é considerada uma desordem poligênica/multifatorial complexa. Desse modo, muitos fatores genéticos e ambientais têm sido relatados como influenciadores no processo de demência. Diversos genes têm sido associados à doença, como o da proteína precursora amilóide (*APP*) e o das presenilinas 1 e 2 (*PS1* e *PS2*). No entanto, é o gene da apolipoproteína E (*APOE*), que codifica uma glicoproteína envolvida no metabolismo e no transporte de lipídios no organismo,

que tem sido relatado como o principal fator de risco genético para a doença, particularmente em indivíduos que possuem o alelo $\epsilon 4$ (OJOPI *et al.*, 2004; CACABELOS, 2007a). Outros fatores de risco comumente citados na literatura são: idade avançada (JORM & JOLLEY, 1998; HALL *et al.*, 2005) sexo feminino (LAUNER *et al.*, 1999; AZAD *et al.*, 2007), história familiar de demência (RUDY *et al.*, 2010) e os fatores de risco para a doença cardiovascular, como hipertensão arterial (SKOOG *et al.*, 1996; VOGEL *et al.*, 2005), diabetes mellitus (DM) (OTT *et al.*, 1999; PEILA *et al.*, 2002), obesidade (KIVIPERTO *et al.*, 2005; HASSING *et al.*, 2009) e tabagismo (WILLIAMS *et al.*, 2010).

1.2 Estudo *Pietà*

O Estudo *Pietà* é uma pesquisa epidemiológica sobre envelhecimento cerebral saudável. Teve início em outubro de 2007 e foi realizada em Caeté – MG, com a população idosa de idade igual ou superior a 75 anos. No total, foram avaliados 639 indivíduos, o que corresponde a 51,1% da população dessa faixa etária residente no município (1251 idosos). Esta dissertação, portanto, é parte do estudo *Pietà*, tendo utilizado dados e amostras extraídos de três fases do estudo:

- Fase 1 – consistiu numa entrevista, na própria residência do idoso, a partir de um questionário com perguntas sobre identificação pessoal, dados sociodemográficos e socioeconômicos, histórico de saúde (incluindo medicações em uso) e hábitos de vida. Essa entrevista/questionário foi aplicada(o) por entrevistadores previamente treinados.

- Fase 2 – os participantes compareceram, em data e horário estipulados, à instituição de assistência social aos idosos do município, onde foram examinados por uma equipe médica composta por neurologistas, geriatras e um psiquiatra. Os idosos foram submetidos a exame físico e neurológico e, em seguida, a avaliação cognitiva, funcional e psiquiátrica. Todos os indivíduos com suspeita diagnóstica de comprometimento cognitivo e de demência foram examinados por uma equipe de neuropsicólogas, com o objetivo de confirmar ou de excluir tal diagnóstico.

- Fase 3 – os idosos foram convidados a realizar exames de sangue, com o objetivo de pesquisar alterações bioquímicas e genéticas. A coleta de sangue e a realização dos exames laboratoriais de rotina foram concluídas em julho de 2008, totalizando 358 amostras.

As fases descritas acima permitiram estabelecer a divisão dos participantes em grupos, três dos quais foram selecionados para a realização do presente trabalho: envelhecimento cognitivo saudável (controle), comprometimento cognitivo não demência (CCND) e demência.

O envelhecimento cerebral saudável não dispõe de estudos amplos na população brasileira, particularmente nas faixas etárias mais avançadas, demandando a investigação dos fatores potencialmente relacionados a esse processo em nosso país. O estudo e a identificação dos fatores de risco genéticos e ambientais potencialmente associados ao desenvolvimento de demência/DA são questões prioritárias na área da saúde, não só como forma de prevenir ou atrasar o início ou a progressão da doença, possibilitando o desenvolvimento de estratégias e mudanças nos hábitos de vida, mas também como forma de auxílio no diagnóstico, permitindo o tratamento precoce.

Desta forma, o presente trabalho justifica-se por preencher esta lacuna, avaliando e discutindo fatores de risco associados ao envelhecimento e à susceptibilidade para demência, cujos resultados poderão contribuir para a adoção de medidas terapêuticas que permitirão que mais pessoas envelheçam com a função cognitiva preservada.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Envelhecimento populacional

O envelhecimento populacional é considerado hoje um fenômeno de proporções mundiais, de acordo com o relatório da Organização das Nações Unidas/ONU (2001). Em 2000, havia 606 milhões de pessoas com mais de 60 anos; em 2050 a expectativa é que haja 2 bilhões. Esse processo se deve principalmente à queda nas taxas de mortalidade infantil e de fecundidade, juntamente com o aumento da expectativa de vida, associado aos avanços da medicina e às melhorias na qualidade de vida das populações (KALACHE *et al.*, 1987).

Tendo sido observado inicialmente nos países desenvolvidos, o envelhecimento populacional atingiu, recentemente, os países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil (CAIXETA, 2006). Segundo estudo realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística/IBGE (2008), em 2008, indivíduos com 65 anos de idade ou mais representavam 6,53% da população total brasileira, correspondendo, em média, a 12,4 milhões. A projeção para 2050, é que a população idosa ultrapassará os 22,71%, porcentagem que corresponde a, aproximadamente, 48,9 milhões de brasileiros.

Uma das consequências do envelhecimento populacional é o aumento das doenças crônico-degenerativas, incluindo a demência. A Associação Internacional da Doença de Alzheimer/ADI (2010) estimou que o número de pessoas com algum tipo de demência no mundo deve praticamente dobrar em 20 anos. Atualmente, há 35,6 milhões de indivíduos com a síndrome no mundo. As previsões para 2030 e 2050 são 65,7 e 115,4 milhões de pacientes, respectivamente.

Ainda de acordo com o relatório da ADI (2010), o custo mundial total com demência, no ano de 2010, foi de US\$ 604 bilhões, o que corresponde a aproximadamente 1% do Produto Interno Bruto (PIB) mundial, sendo que 70% desses gastos correspondem à Europa Ocidental e à América do Norte.

2.2 Envelhecimento cerebral saudável

A função cognitiva engloba os seguintes domínios: linguagem, pensamento, memória, função executiva (habilidade de planejar e de executar tarefas), julgamento, atenção, percepção e aprendizado, que, juntamente com o componente emocional, caracterizam a saúde mental de um indivíduo (HENDRIE *et al.*, 2006; DESAI *et al.*, 2010).

Não há um consenso na literatura a respeito da definição de envelhecimento cerebral (ou cognitivo) saudável. Segundo Caramelli *et al.* (2011a), trata-se da ausência de qualquer distúrbio neurológico ou psiquiátrico e da presença de independência funcional, com base em avaliações clínicas, neuropsicológicas e funcionais. Já a definição do *Critical Evaluation Study Committee* (2005), fundamenta-se na ausência de declínio das funções cognitivas, assim como no desenvolvimento e na preservação de habilidades que permitam ao indivíduo uma participação social ativa, um modo de vida independente, a capacidade de se recuperar de doenças e de lidar com déficits funcionais (HENDRIE *et al.*, 2006). Além disso, deve-se levar em consideração que a saúde emocional e a física podem interferir na saúde cognitiva, uma vez que estão interligadas (DESAI *et al.*, 2010).

Atualmente os idosos estão mais saudáveis que seus antecessores. A média de idade de início das doenças relacionadas ao envelhecimento tem ocorrido mais tardiamente e houve um declínio das taxas de incapacidades relacionadas a essas doenças (DEPP *et al.*, 2010). O envelhecimento cerebral saudável parece estar associado a fatores genéticos, regulados por variáveis como estilo de vida, fatores psicossociais e ambientais (por exemplo: contínua e intensa atividade mental; atividade física regular; alimentação saudável e vida social ativa) (DAFFNER, 2010; DEPP *et al.*, 2010; DESAI *et al.*, 2010).

2.3 Comprometimento cognitivo

O CCL é definido como o estado intermediário entre as alterações cognitivas normais do envelhecimento e a demência, ou, mais especificamente, a DA (PETERSEN *et al.*, 1999). Pode também ser caracterizado como uma síndrome cujo declínio cognitivo é maior que o esperado para a idade e para o nível educacional do

indivíduo, mas que não interfere, de forma significativa, nas atividades diárias (GAUTHIER *et al.*, 2006).

Essa categorização passou a existir como forma de substituir a falta de marcadores biológicos precisos capazes de predizer o risco de desenvolvimento da DA. Como o processo de neurodegeneração se inicia muitos anos antes do aparecimento dos primeiros sintomas da doença, uma intervenção terapêutica poderia trazer algum benefício para os pacientes, evitando uma morte neuronal prematura e retardando o início do distúrbio (CACABELOS, 2007a).

A prevalência de CCL varia de 3 a 19% em adultos com idade superior a 65 anos. Alguns indivíduos têm quadro clínico estável ou que regride com o passar do tempo; no entanto, mais da metade progride para a demência dentro de cinco anos (GAUTHIER *et al.*, 2006). O risco anual de esses indivíduos desenvolverem DA é de 10-15% (PETERSEN *et al.*, 2001).

Existe uma grande variedade de terminologias e subclassificações utilizadas para definir indivíduos com comprometimento cognitivo. Como os critérios de inclusão e de exclusão para caracterizá-los eram muito específicos, um conceito mais abrangente e menos restritivo, denominado CCND, começou a ser utilizado, principalmente em estudos epidemiológicos (AZEVEDO *et al.*, 2005).

O CCND pode ser caracterizado pela perda de memória e/ou declínio de outras áreas da cognição não suficientemente severas para ser definidas como demência. Esse tipo de comprometimento foi originalmente descrito por pesquisadores do *Canadian Study of Health and Aging* (EBLY *et al.*, 1995) e tem sido sugerido para avaliar o comprometimento cognitivo em coortes de larga escala (MARENGONI *et al.*, 2011).

O CCND difere das outras definições de pré-demência porque inclui indivíduos com alterações vasculares cerebrais e outras causas de comprometimento cognitivo, como doenças psiquiátricas e alcoolismo (LOW *et al.*, 2004; GAUTHIER *et al.*, 2006). Numa revisão sistemática recente que englobou estudos de diversos países, a prevalência estimada de CCND variou de 5,1 a 35,9%, mostrando maior frequência entre indivíduos mais idosos (WARD *et al.*, 2012).

Anteriormente, CCL e CCND podiam ser diferenciados pelo fato de CCL se referir à perda de memória isoladamente (atualmente denominado CCL amnésico), enquanto CCND, como já foi dito, incluía declínio cognitivo global e déficits em

vários domínios cognitivos (GAUTHIER *et al.*, 2006). Tem-se tentado ampliar o conceito de CCL para incluir declínios em outros domínios cognitivos além da memória e ainda mecanismos degenerativos, vasculares e psiquiátricos (PETERSEN, 2004).

2.4 Demência e Doença de Alzheimer

Segundo o *Diagnostic and statistical manual of mental disorders – 4th edition* (DSM-IV) da Associação Americana de Psiquiatria (1994), demência é uma síndrome caracterizada pelo declínio progressivo e global das funções cognitivas, que inclui comprometimento da memória (capacidade prejudicada de aprender novas informações ou recordar informações anteriormente aprendidas) e pelo menos uma das seguintes alterações, capazes de comprometer as atividades sociais e ocupacionais do indivíduo:

- afasia (perturbação da linguagem);
- apraxia (capacidade prejudicada de executar atividades motoras, apesar de um funcionamento motor intacto);
- agnosia (incapacidade de reconhecer ou identificar objetos, apesar de um funcionamento sensorial intacto);
- perturbação do funcionamento executivo (isto é, planejamento, organização, sequenciamento, abstração).

De acordo com uma revisão sistemática, que incluiu estudos brasileiros, principalmente de São Paulo, envolvendo idosos com idade igual ou superior a 60 anos, a prevalência da síndrome variou de 5,1 a 19,0 % (FAGUNDES *et al.*, 2011).

Dentre as possíveis causas de demência, a DA é a mais comum, sendo responsável por 50 a 70% dos casos (FRATIGLIONI *et al.*, 1999; TERRY, 2006; CACABELOS, 2008). Em seguida, estão a Demência Vascular (DVa), correspondendo a 30 a 40%, e a Demência Mista, caracterizada pela ocorrência simultânea de eventos característicos de DA e DVa, com 15 a 20% dos casos (NETO *et al.*, 2005; CACABELOS, 2008).

A DA é a patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade. Além de alterações cognitivas, a doença está associada a uma série de sintomas comportamentais e psicológicos. Esse quadro resulta em deficiência progressiva e uma possível incapacitação (ZHAO & TANG, 2002).

A doença foi caracterizada pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1906 (CIPRIANI, 2010). Uma de suas pacientes apresentava perda de memória, desorientação e distúrbios psiquiátricos. Com o passar do tempo, houve piora do seu estado clínico geral, incluindo deterioração da linguagem e desenvolvimento de apatia. Sua morte ocorreu quatro anos após o início dos sintomas, aos 55 anos de idade (CIPRIANI, 2010).

A DA é classificada de acordo com a idade de aparecimento dos sintomas. A DA de início precoce manifesta-se antes dos 65 anos de idade e representa apenas 5% de todos os casos da doença. A DA de início tardio ocorre após os 65 anos e representa 95% dos casos. Em geral, a DA de início precoce mostra recorrência familiar e rápido curso clínico, enquanto a DA de início tardio ocorre de forma esporádica e tem curso clínico mais lento. No entanto, ambas são uma única e indistinguível unidade clínica e neurológica (BARROS, 2009; LUCATELLI, 2009; BEKRIS *et al.*, 2010).

2.4.1 Características clínicas da Doença de Alzheimer

O início da doença é caracterizado por perda progressiva da memória recente, dificuldade para registrar novas informações, confusão mental e queda no rendimento funcional em tarefas complexas (ABREU *et al.*, 2005). À medida que a doença progride, além das alterações de atenção e de fluência verbal, há perda das lembranças remotas, e o paciente passa a ter dificuldade para realizar cálculos e desempenhar tarefas simples, como utilizar utensílios domésticos. Ocorre deterioração das habilidades visuo-espaciais, do grau de vigília e da lucidez (SERENIKI & VITAL, 2008). Além disso, o curso da DA é lento e progressivo, com duração média de oito anos entre o início dos sintomas e a morte (VILELA & CARAMELLI, 2006).

Os sintomas neuropsiquiátricos são estimados em 50 a 80% dos casos dos pacientes com DA. Entre eles, a apatia é o mais comum, afetando entre 30 e 60% dos pacientes (TEIXEIRA-JR & CARAMELLI, 2006). Depressão, ansiedade, alucinações, agressividade, agitação e irritabilidade também são comumente relatadas (WEINER *et al.*, 2005; MEGA *et al.*, 2006; LYKETSOS *et al.*, 2002).

2.4.2 Patogênese da Doença de Alzheimer

O comprometimento fisiopatológico da DA foi elucidado recentemente. Sabe-se que os marcadores da doença são: deposição extracelular do peptídeo beta-amilóide (β A) em placas senis, formação de novos neurofibrilares intracelulares (NFT), déficit colinérgico, extensa perda neuronal e alterações sinápticas no córtex cerebral, no hipocampo e nas áreas cerebrais essenciais para a memória e para as demais funções cognitivas (PARIHAR & TARUNA, 2004).

Para Sereniki & Vital (2008), existem duas hipóteses que explicam o mecanismo molecular da doença: a hipótese da cascata amiloida e a hipótese colinérgica. De acordo com a primeira hipótese, a proteína precursora amilóide (APP) é uma proteína transmembrana que sofre clivagem por α -, β - e γ -secretases, produzindo o fragmento β A, cuja forma mais comum é um fragmento de 40 aminoácidos. A neurodegeneração na DA é causada pela clivagem proteolítica anormal da APP, determinada por β - e γ -secretases, que favorecem a produção de um fragmento de 42 aminoácidos. Esse fragmento apresenta maior capacidade de agregação e deposição na parte extracelular dos neurônios, levando conseqüentemente à formação de fibras amilóides e placas senis (LUCATELLI, 2009; BEKRIS *et al.*, 2010). Além disso, ocorre a formação de novos neurofibrilares, que consistem em filamentos helicoidais da proteína *tau* hiperfosforilada que se acumulam no citoplasma neuronal (MUNOZ & FELDMAN, 2000). A função normal dessa proteína é estabilizar os microtúbulos neurais, papel que, na DA, estaria prejudicado (PARIHAR & TARUNA, 2004; RUDY *et al.*, 2010). Marchesi (2011) propõe, ainda, que a DA se iniciaria a partir de um dano nos pequenos vasos sanguíneos, resultante da ação de radicais do oxigênio, do acúmulo do peptídeo β A e de reações inflamatórias.

Já segundo a hipótese colinérgica da DA, ocorre degeneração dos neurônios colinérgicos no prosencéfalo basal e déficit dos marcadores colinérgicos, devido a inibição da liberação de acetilcolina, redução da captação da colina, diminuição da concentração intracelular de acetilcolina e da atividade da colina acetiltransferase. O declínio da neurotransmissão colinérgica resultante desses fatores causa deterioração da função cognitiva e manifestações neuropsiquiátricas da doença (AULD *et al.*, 2002).

2.4.3 Diagnóstico da Doença de Alzheimer

O diagnóstico definitivo da DA depende de exame anatomopatológico de tecido cerebral obtido em biópsia ou necrópsia. No entanto, em função da relação custo/benefício, não se indica biópsia cerebral com esse objetivo, uma vez que a segurança do diagnóstico clínico é elevada (VILELA & CARAMELLI, 2006). Para que se constate a presença da doença, deve haver demência com déficit em pelo menos dois domínios cognitivos e perda progressiva da memória (BEKRIS *et al.*, 2010).

Além disso, o diagnóstico provável de DA necessita da exclusão de outros distúrbios neurodegenerativos associados à demência e de causas sistêmicas da síndrome, especialmente as formas tratáveis que provocam prejuízo cognitivo, como a depressão grave (encontrada em até 12% dos pacientes com demência), a deficiência de vitamina B12, comum entre idosos, e o hipotireoidismo (APRAHAMIAN *et al.*, 2009; BEKRIS *et al.*, 2010). Indicam-se também exame de neuroimagem estrutural, tomografia computadorizada (TMC) ou, de preferência, ressonância magnética (RM) (CARAMELLI *et al.*, 2011b).

O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) pode aumentar a precisão do diagnóstico na prática clínica, tanto na fase demencial quanto no CCL. Para isso, são dosados biomarcadores específicos da DA, que geralmente estão alterados: (1) proteína βA_{1-42} , principal componente das placas neuríticas, que se encontra diminuída no paciente com DA; (2) proteínas *tau* e *tau*-fosforilada, que estão aumentadas devido à degeneração neuronal associada ao acúmulo intracelular dos emaranhados neurofibrilares. A avaliação dessas duas alterações apresenta sensibilidade e especificidade em torno de 85% a 90% para o diagnóstico de DA (CARAMELLI *et al.*, 2011b).

Os exames laboratoriais de sangue recomendados, que também podem auxiliar no diagnóstico e na exclusão de outras possíveis causas são: hemograma completo, creatinina sérica, hormônio tireo-estimulante (TSH), albumina, enzimas hepáticas (aminotransferases e Gama-GT), vitamina B12, cálcio, reações sorológicas para sífilis e, em pacientes com idade inferior a 60 anos, com apresentações clínicas atípicas ou com sintomas sugestivos, sorologia para HIV (NITRINI *et al.*, 2005).

Em resumo, o diagnóstico de DA deve basear-se numa avaliação clínica cuidadosa, que inclua anamnese detalhada e exames físico e neurológico que,

juntamente com determinações bioquímicas e de neuroimagem, podem possibilitar maior acurácia num diagnóstico diferencial. Novos métodos de neuroimagem estrutural e funcional, bem como técnicas de biologia molecular, têm apresentado perspectivas para o diagnóstico precoce da demência, particularmente da DA (CHARCHAT *et al.*, 2001; NETO *et al.*, 2005).

Entre os instrumentos que auxiliam na avaliação das habilidades e dos possíveis déficits cognitivos em idosos, o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (FOLSTEIN *et al.*, 1975) é o mais amplamente utilizado em todo o mundo (ALMEIDA, 1998; HUEB, 2009). O MEEM é um teste clínico rápido e prático que inclui questões agrupadas em diferentes categorias, capazes de fornecer informações sobre diferentes parâmetros cognitivos, como orientação temporal e espacial, memória de curto prazo, evocação, cálculo, praxia, habilidades de linguagem e visuo-espaciais. Seu escore varia de 0 a 30 pontos. Quanto maior a pontuação atingida, melhor a capacidade cognitiva do idoso (CHAVES, 2006-2008). Pode ser utilizado na detecção do comprometimento cognitivo, durante a evolução de doenças, no monitoramento da terapia administrada ou ainda como instrumento de pesquisa (BRUCKI *et al.*, 2003).

Outro instrumento utilizado é o Exame Cognitivo de *Addenbrooke* (ACE-R), um teste breve, também dividido em domínios cognitivos, que varia de 0 a 100 pontos. Sensível para detectar o comprometimento cognitivo no início, o ACE-R é capaz de diferenciar subtipos de demência, incluindo DA (MIOSHI *et al.*, 2006).

Recentemente têm sido propostos, para o diagnóstico de demência e de DA no Brasil, os critérios definidos pelo consenso realizado pelo Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia (FROTA *et al.*, 2011)

2.4.4 Tratamento da Doença de Alzheimer

Não existe tratamento que reverta a deterioração causada pela DA, nem cura para a doença. Portanto, os efeitos dos fármacos atualmente utilizados limitam-se ao retardo na evolução natural da doença e ao alívio dos déficits cognitivos e das alterações de comportamento, buscando melhora no estado funcional do paciente, na sua qualidade de vida e na de sua família (BOTTINO *et al*, 2002; FORLENZA, 2005).

Os inibidores da acetilcolinesterase (AChEs) – rivastigmina, donepezila e galantamina – constituem o tratamento sintomático de escolha para a DA. Estes, inibem as enzimas que degradam a acetilcolina, aumentando a capacidade do neurotransmissor de estimular seus receptores cerebrais e, conseqüentemente, facilitando a neurotransmissão colinérgica, que está prejudicada na doença (SERENIKI & VITAL, 2008). Outro medicamento que tem sido utilizado é a memantina, um antilutamatérgico capaz de oferecer benefícios adicionais aos AChEs (ENGELHARDT *et al*, 2005).

Há ainda fármacos para uso complementar, entre eles antipsicóticos, antidepressivos, ansiolíticos, sedativos e estabilizadores de humor, com o objetivo de tratar os distúrbios comportamentais da demência (ENGELHARDT *et al*, 2005; FORLENZA, 2005). Outras abordagens terapêuticas estão baseadas no uso de antioxidantes, estrógenos, antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) e estatinas (FORLENZA, 2005).

2.5 Metabolismo lipídico e Doença de Alzheimer

2.5.1 Lípidos e lipoproteínas plasmáticas

Lipoproteínas plasmáticas são partículas esféricas constituídas de lípidos e proteínas. Possuem um centro lipídico apolar, formado por triglicérides (TG) e ésteres de colesterol, e uma camada externa, formada por fosfolípidos, colesterol livre e proteínas denominadas apolipoproteínas (Apo's) (HOOFNAGLE & HEINECKE, 2009). As lipoproteínas – quilomícrons, lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e lipoproteína de alta densidade (HDL-c) – são responsáveis pelo transporte de lípidos absorvidos no

intestino (provenientes da dieta) e de lípidos sintetizados endogenamente no fígado para os tecidos, e destes de volta para o fígado, sendo, portanto, responsáveis pelo metabolismo e armazenamento dos lípidos (EICHNER *et al.*, 2002).

A análise das lipoproteínas/lípidos plasmáticos e da sua relação com o risco de demência ou de DA mostra resultados bastante variados e, por vezes, conflitantes na literatura, deixando essa questão inconclusiva. Por exemplo, no estudo prospectivo de Kivipelto *et al.* (2001), um colesterol total (CT) elevado na meia-idade foi considerado fator de risco para o desenvolvimento de DA na idade tardia. Essa associação, entretanto, não foi confirmada pelo *Framingham Study* (TAN *et al.*, 2003).

Num estudo transversal, Kuusisto *et al.* (1997) relataram uma associação significativa entre baixos níveis de CT e DA em idosos, o que foi confirmado pelo *ApoEurope Study* (SIEST *et al.*, 2000), sendo relatado também em indivíduos com demência (ZULIANI *et al.*, 2000). Resultados semelhantes foram encontrados por outros pesquisadores (REITZ *et al.*, 2004; MIELKE *et al.*, 2005). Segundo Solomon *et al.* (2007), uma diminuição nos níveis de CT após a meia-idade pode estar relacionada com os mecanismos da doença e seria um marcador para comprometimento cognitivo na idade tardia.

Já em relação ao LDL-c, altos níveis foram relatados em pacientes com DA por Lesser *et al.* (2001) e por Kuo *et al.* (1998), mas não por outros pesquisadores (CARAMELLI *et al.*, 1999; REITZ *et al.*, 2004).

No que diz respeito ao HDL-c, Van Exel *et al.* (2002) encontraram um risco maior de comprometimento cognitivo e demência em indivíduos com baixos níveis da lipoproteína. Resultados semelhantes foram relatados por Kuo *et al.* (1998), por Bonarek *et al.* (2000) e por Zuliani *et al.* (2010). Algumas hipóteses foram formuladas com o intuito de explicar esses resultados. Dentre elas, o fato de que o HDL-c diminuído está associado à aterosclerose e ao acidente vascular cerebral (AVC), que são fatores de risco para demência, e a um estado inflamatório, que já foi descrito em indivíduos com a síndrome. Outra possibilidade é a relação com mecanismos da própria doença ou com uma pior condição nutricional ou de saúde desses indivíduos (ZULIANI *et al.*, 2010).

Por outro lado, o aumento nos níveis de HDL-c foi associado a um maior número de placas neuríticas e de novos neurofibrilares no estudo de Launer *et al.* (2002), sugerindo que essa lipoproteína teria papel na patogênese na DA. Outros

pesquisadores não relataram tal associação (CARAMELLI *et al.*, 1999; REITZ *et al.*, 2004).

Reitz *et al.* (2004) e Caramelli *et al.* (1999) não observaram relação entre níveis de TG em idosos e demência ou DA, nem entre CT, LDL-c e HDL-c e a doença. Mielke *et al.* (2005) também não constataram associação entre o perfil lipídico e DA/demência. No entanto, níveis menores de TG foram descritos no *ApoEurope Study* (SIEST *et al.*, 2000) em indivíduos com a doença.

É importante, entretanto, ressaltar que o colesterol do Sistema Nervoso Central (SNC) e o colesterol plasmático pertencem a dois compartimentos independentes, em função da barreira-hematoencefálica (BHE), e que alterações nos níveis do segundo não necessariamente implicam modificações no primeiro. Portanto, deve-se ter cautela na análise da relação entre lípides plasmáticos e demência, sendo necessários maiores esclarecimentos sobre esse assunto (REITZ *et al.*, 2004; ZULIANI *et al.*, 2010).

Existem evidências sugerindo uma relação entre a deterioração da homeostase lipídica cerebral, as alterações vasculares e a patogenia da DA. Já foi demonstrado um efeito benéfico dos fármacos redutores do colesterol, como as estatinas, no combate à DA por alguns pesquisadores (POIRIER, 2003; DURON & HANON, 2008). Níveis diminuídos de CT e de LDL-c plasmáticos poderiam levar a uma redução nos níveis celulares de colesterol no SNC, promovendo inibição da proteína β A nos neurônios (SIMONS *et al.*, 1998). Além disso, esses fármacos aumentariam os níveis de HDL-c, que, como já foi mencionado, podem estar reduzidos nos indivíduos com DA (CHONG *et al.*, 2002).

2.5.2 Apolipoproteína E

As Apo's são classificadas em cinco tipos principais: A, B, C, D e E, sendo que alguns apresentam ainda subdivisões (ex.: A-I, -II e -IV; e C-I, C-II e -III) (SIEST *et al.*, 1995). No metabolismo lipídico, seu papel inclui manter a integridade estrutural das lipoproteínas, ajudando-as no processo de estabilização e solubilização no sangue, além de atuarem como cofatores em reações enzimáticas e como ligantes de receptores das lipoproteínas (EICHNER *et al.*, 2002).

A apolipoproteína E (ApoE) é sintetizada principalmente no fígado e no cérebro, mas é também produzida no baço, nos pulmões, nos rins, nas gônadas, nas adrenais, nos músculos e nos macrófagos (MAHLEY, 1988).

A ApoE é um componente dos quilomícrons, do VLDL-c e do HDL-c sendo crítica na formação e na estabilidade dessas partículas (MAHLEY, 1988; ANG *et al.*, 2008). Ela é fundamental na redistribuição de TG e de colesterol tanto endógenos (via VLDL-c), quanto decorrentes de dieta (via quilomícrons) em diferentes tecidos, uma vez que transfere VLDL-c e seus remanescentes às células extra-hepáticas e quilomícrons remanescentes ao fígado (MAHLEY & RALL, 2000; OJOPI *et al.*, 2004).

A ApoE atua como ligante para receptores de superfície que são membros da família de receptores de LDL-c: receptor de LDL-c (LDL-R), receptor de VLDL-c (VLDL-R), proteína relacionada ao receptor de LDL-c (LRP1) e receptor 2 de ApoE (Apoer2) (HOLTZMAN *et al.*, 2012).

Suas funções no metabolismo e transporte lipídico são realizadas por meio de dois mecanismos principais: a ligação de alta afinidade aos LDL-R, presentes nas células hepáticas e extra-hepáticas, e a ligação aos LRP1, no fígado. Ambos os receptores metabolizam lipoproteínas remanescentes (MAHLEY & RALL, 2000). Além disso, nas partículas de HDL-c, que são lipoproteínas aceptoras de colesterol, a ApoE influencia no efluxo desse lipídio das células por meio do mecanismo de transporte reverso, ao se ligar aos receptores hepáticos (MAHLEY & RALL, 2000).

No cérebro, a ApoE é a principal Apo encontrada, sendo sintetizada predominantemente por astrócitos, mas também por células da glia (OJOPI *et al.*, 2004; HOLTZMAN *et al.*, 2012). Sua função primária é transportar colesterol, principalmente dos astrócitos para os neurônios, e também coordenar a mobilização e a redistribuição do colesterol da mielina e das membranas neuronais (BU, 2009;

LEDUC *et al.*, 2010). Além disso, está envolvida no reparo sináptico em resposta à injúria tecidual, na manutenção da estrutura neuronal e na função colinérgica (MUNOZ & FELDMAN, 2000).

Segundo Bu (2009), a ApoE pode ter participação na patogênese da DA, modulando o metabolismo e a agregação da proteína β A, facilitando a hiperfosforilação da proteína *tau* e regulando diretamente o metabolismo lipídico e as funções sinápticas através dos seus receptores.

2.6 Fatores de risco genéticos da Doença de Alzheimer

Um fator de risco importante na DA é a história familiar positiva. Em alguns casos de DA, há evidência de um componente genético significativo. Sabe-se que 15 a 35% dos pacientes com DA têm parentes de primeiro grau também doentes (RUDY *et al.*, 2010).

Mutações em três genes estão associadas à DA de início precoce, cuja herança é autossômica dominante: no *APP*, no *PS1* e no *PS2* (BETTENS *et al.*, 2010). As mutações nesses três genes são responsáveis por, aproximadamente, 40% dos casos de DA com início precoce, que, entretanto, como já foi mencionado, correspondem a uma parcela pequena dos casos da doença (OJOPI *et al.*, 2004).

O primeiro gene identificado na DA foi o *APP*. A observação de que pacientes com Síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21) desenvolvem depósitos de material amilóide e características neuropatológicas da DA entre os 40 e 50 anos de idade levaram ao seu mapeamento no cromossomo 21 (21q21.3) (SERENIKI & VITAL, 2008; BEKRIS *et al.*, 2010).

As mutações nos genes *PS1*, localizado no cromossomo 12 (12q24.3), e *PS2*, localizado no cromossomo 1 (1q31-q42), alteram o metabolismo da APP, estimulando a produção da forma amiloidogênica, por meio de um efeito direto na γ -secretase (HARDY & SELKOE, 2002). Além disso, essas alterações genéticas estariam relacionadas com o processo inflamatório observado na placa amilóide e com o processo de neurodegeneração da doença (LUCATELLI, 2009).

Vários polimorfismos associados ao aumento da vulnerabilidade dos neurônios, levando-os à morte prematura, têm sido caracterizados em mais de 200 genes diferentes distribuídos ao longo do genoma humano (CACABELOS, 2007b). Entre esses genes de susceptibilidade, o polimorfismo genético da ApoE tem sido

associado como fator de risco independente na DA, exercendo influência, principalmente, na forma esporádica da doença, mas também na forma familiar (BETTENS *et al.*, 2010; BEKRIS *et al.*, 2010). Esse polimorfismo também tem sido relatado como fator de risco para outras formas de demência e de distúrbios do SNC (CACABELOS, 2007b).

Recentemente, estudos genômicos de larga escala (GWAS) detectaram novos genes candidatos à forma esporádica da DA, tais como *CLU*, *CR1* e *PICALM* (RUDY *et al.*, 2010; BETTENS, 2010). O gene *CLU* (também conhecido como o gene da apolipoproteína J, *APOJ*) codifica a clusterina, uma proteína envolvida em múltiplos eventos biológicos, tais como transporte lipídico, reciclagem de membranas e proteção neuronal (DATI *et al.*, 2007). *CR1*, por sua vez, é o gene que codifica o receptor do C3b/C4b do sistema complemento (CD35, CR1), expresso em eritrócitos e em diversas células do sistema imune (KATYAL *et al.*, 2003) tendo, papel importante no processamento de complexos imunes, na fagocitose de microorganismos e na regulação da resposta imune (WEISS *et al.*, 1989). Já o *PICALM* codifica a proteína de união da clatrina ligada ao fosfatidil-inositol (*phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein*), que é requerida para a maturação dos eritrócitos e a internalização da transferrina em camundongos. No entanto, seu papel fisiológico no organismo humano ainda é desconhecido (SUZUKI *et al.*, 2012).

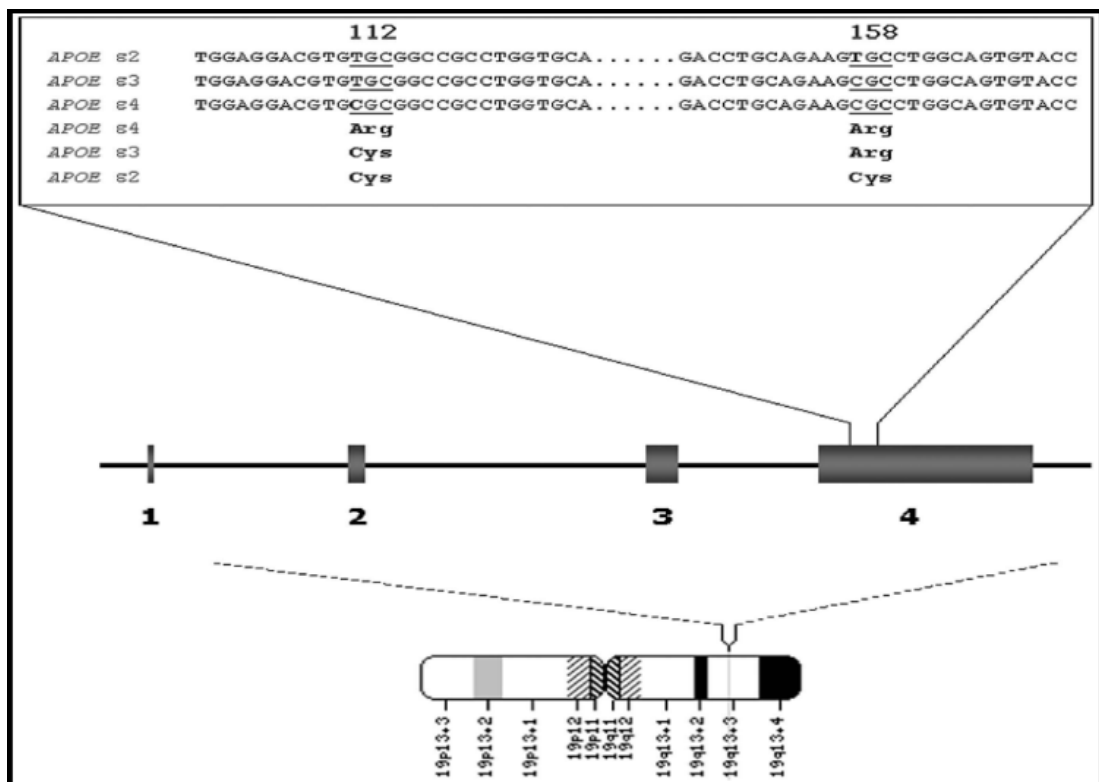
2.6.1 Gene APOE

O gene humano *APOE*, localizado no braço longo do cromossomo 19 (19q13.2), é formado por quatro éxons, três íntrons, 3597 nucleotídeos e codifica uma glicoproteína final de 299 aminoácidos, de aproximadamente 34kDa (SCOTT *et al.*, 1985; RALL *et al.*, 1982).

A *APOE* aparece na forma de três alelos principais: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$, sendo o alelo $\epsilon 3$ mais frequentemente encontrado em todas as populações estudadas (maior que 60%). Segundo *The Single Nucleotide Polymorphism Database* (dbSNP) e Eichner *et al.* (2002), dois polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) estão presentes nesse gene, resultando no alelo $\epsilon 2$ (*APOE* c609C>T, rs7412) e no alelo $\epsilon 4$ (*APOE* c471T>C, rs429358).

Conseqüentemente, as isoformas protéicas produzidas pelos diversos alelos do gene diferem na composição de aminoácidos nas posições 112 e/ou 158 da cadeia polipeptídica. Enquanto o alelo $\epsilon 3$ possui cisteína (Cys) na posição 112 e arginina (Arg) na 158, o alelo $\epsilon 2$ possui Cys em ambas as posições da proteína e o $\epsilon 4$, Arg nas duas posições (**Figura 1**) (WEISGRABER *et al.*, 1981; OJOPI *et al.*, 2004).

Figura 1 – Representação esquemática do gene e dos principais alelos e isoformas da *APOE*, definidos por SNPs, com conseqüente troca de aminoácidos nas posições 112 e 158 da cadeia polipeptídica. (Adaptado de OJOPI *et al.*, 2004).



Essa substituição Cys-Arg afeta a estrutura tridimensional e as propriedades de ligação das isoformas, que interagem diferentemente com os receptores específicos de lipoproteínas no organismo, alterando os níveis de colesterol na circulação (SIEST *et al.*, 1995; BERKIS *et al.*, 2010).

As combinações dos três alelos dão origem a seis genótipos, três homocigotos e três heterocigotos, respectivamente, $\epsilon 2\epsilon 2$, $\epsilon 3\epsilon 3$, $\epsilon 4\epsilon 4$ e $\epsilon 2\epsilon 3$, $\epsilon 2\epsilon 4$, $\epsilon 3\epsilon 4$ (DAVIGNON *et al.*, 1988). Segundo revisão de Davignon *et al.* (1988), que abrangeu estudos com diferentes populações, a ordem dos seis possíveis genótipos,

do mais para o menos frequente é: $\epsilon_3\epsilon_3$, $\epsilon_3\epsilon_4$, $\epsilon_2\epsilon_3$, $\epsilon_4\epsilon_4$, $\epsilon_2\epsilon_4$, $\epsilon_2\epsilon_2$. A mesma sequência, com inversão apenas na ordem dos genótipos $\epsilon_4\epsilon_4$ e $\epsilon_2\epsilon_4$, também já foi relatada na população caucasiana (MENZEL *et al.*, 1983).

2.6.1.1 Frequência alélica da APOE

A frequência alélica varia entre diferentes grupos étnicos (**Quadro 1**). Segundo Andrade (1999), existe, na Europa, um gradiente que vai do sul em direção ao norte do continente no que se refere à frequência do alelo ϵ_4 . Esse alelo parece também ser mais frequente em negros e menos frequente em asiáticos. Surpreendentemente, existem estudos com populações indígenas americanas que não detectaram o alelo ϵ_2 (ASAKAWA *et al.*, 1985; MARIN *et al.*, 1997).

Quadro 1 - Frequências relativas dos alelos do polimorfismo da APOE em diferentes populações

População Estudada	Tamanho Amostral	Frequências Alélicas		
		ε2	ε3	ε4
Africanos (nigerianos) ¹	176	0,028	0,662	0,310
Afroamericanos ²	1612	0,131	0,668	0,201
Índios americanos ³	1838 homens	0,017	0,850	0,133
	2703 mulheres	0,016	0,858	0,126
Caucasianos				
Americanos ⁴	1123 homens	0,083	0,785	0,131
	1135 mulheres	0,077	0,789	0,133
Alemães ⁵	1557	0,082	0,782	0,136
Finlandeses ⁶	1577	0,039	0,767	0,194
Franceses ⁷	504	0,081	0,802	0,117
Italianos ⁸	260	0,073	0,827	0,100
Chineses ⁹	141 homens	0,074	0,844	0,082
Japoneses ¹⁰	576	0,037	0,846	0,117
Mexicanos-americanos ¹¹	963	0,039	0,859	0,102
Brasileiros				
Bambuí, MG ¹²	1046	0,06	0,80	0,14
Gravataí, RS ¹³	252	0,07	0,77	0,16
São José do Rio Preto, SP ¹⁴	200	0,04	0,84	0,12
Ouro Preto, MG ¹⁵	185	0,08	0,72	0,20

¹KAMBOH *et al.*, 1989; ²HOWARD *et al.* 1998, ³KATAOKA *et al.*, 1996; ⁴SCHAEFER *et al.*, 1994; ⁵ASSMAN *et al.* 1984; ⁶LEHTMAKI *et al.*, 1990; ⁷LUC *et al.*, 1994; ⁸CATTIN *et al.*, 1997; ⁹EVANS *et al.*, 1993; ¹⁰ETO *et al.*, 1989; ¹¹HANIS *et al.*, 1991; ¹²FUZIKAWA *et al.*, 2008; ¹³GOTTLIEB *et al.*, 2005; ¹⁴SOUZA *et al.*, 2007; ¹⁵MENDES-LANA *et al.*,2007. (Adaptado de BRITO, 2009).

2.6.1.2 Polimorfismos da APOE e Doença de Alzheimer

Os polimorfismos da APOE têm sido extensivamente estudados em diferentes populações, ao longo dos anos, por ser considerado fator de risco para doenças relacionadas ao envelhecimento, incluindo a DA (SIEST *et al.*, 1995). Diversos estudos observaram que, independentemente da etnia, o alelo ε4 é mais frequentemente encontrado em pacientes com DA, tendo sido associado a um maior risco da doença, a uma idade menor para início dos sintomas (em ambas as formas familiar e esporádica) e a um maior déficit cognitivo (DURON & HANON, 2008; BEKRIS *et al.*, 2010).

Em revisão sistemática e em meta-análise (WARD *et al.*, 2012) de estudos realizados entre 1985 e 2010, em 33 países, a frequência dos carreadores do alelo $\epsilon 4$ (homozigotos e heterozigotos) em pacientes com DA, por regiões, foi estimada, conforme mostra o **Quadro 2**.

Quadro 2 - Prevalência dos carreadores do alelo $\epsilon 4$ (heterozigotos e homozigotos) na população com DA, estratificado por região.

Região	APOE $\epsilon 4/-$			APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$		
	n	Prevalência, %	95% IC	n	Prevalência, %	95% IC
Ásia	8288	41,9	38,5-45,3	3817	7,7	5,8-9,6
Norte da Europa	4563	61,3	55,9-66,7	3438	14,1	12,2-16,0
Europa Central	4188	51,7	47,6-55,9	1818	11,8	9,1-14,6
Sul da Europa	4664	40,5	36,8-44,1	1203	4,6	2,74-6,38
América do Norte	4210	56,8	51,5-62,2	2223	11,8	9,2-14,5
América do Sul	533	51,3	44,7-57,9	427	11,1	6,3-15,9
Oceania	663	62,4	47,2-77,7	452	11,6	4,9-18,3
TOTAL	27109	48,7	46,5-51,0	13378	9,6	8,4-10,8

(Adaptado de WARD *et al.*, 2012).

Como pode ser observado, as frequências mais altas foram encontradas no Norte da Europa e as mais baixas, na Ásia e no Sul da Europa. Já na meta-análise publicada por Farrer *et al.* (1997), o risco de desenvolver DA em caucasianos aumentou significativamente nos indivíduos com os seguintes genótipos: $\epsilon 2/\epsilon 4$, Razão de Chances (OR) de 2,6; $\epsilon 3/\epsilon 4$, OR de 3,2; e $\epsilon 4/\epsilon 4$, OR de 14,9. Por outro lado, as ORs diminuíram em indivíduos com os genótipos $\epsilon 2/\epsilon 2$ e $\epsilon 2/\epsilon 3$, ambos com OR de 0,6, sugerindo um papel protetor do alelo $\epsilon 2$.

Estudos realizados com idosos hígidos (octogenários, nonagenários e centenários) mostraram que a frequência relativa do alelo $\epsilon 4$ foi menor e do $\epsilon 2$, maior nesses indivíduos, quando comparados com indivíduos saudáveis com idade inferior, sugerindo, mais uma vez, um papel protetor do $\epsilon 2$ (ANDRADE *et al.*, 2000).

Como já foi dito, a *APOE* parece ter papel na patogênese da DA, por meio de mecanismos, ainda incertos, que envolveriam o alelo $\epsilon 4$, tais como: atuação no metabolismo da APP e no acúmulo do peptídeo βA em placas senis e vasculares; aumento da hiperfosforilação da proteína *tau* e formação de novos neurofibrilares; redução da função colinérgica cerebral; aumento de processos oxidativos, inflamatórios ou de apoptose neuronal; e alteração do metabolismo e do transporte lipídicos, assim como da biossíntese de membranas neuronais (CACABELOS, 2007b; DURON & HANON, 2008).

2.6.1.3 Gene *APOE* e metabolismo lipídico

O gene *APOE* é o que mais contribui para a variabilidade do colesterol (SING & DAVIGNON, 1985). Além da possível influência exercida na DA, como já foi relatado, as isoformas da *APOE* também têm sido relacionadas com os diferentes níveis plasmáticos de lipídios, sendo que os alelos $\epsilon 2$ e $\epsilon 4$ frequentemente têm exercido efeitos opostos (ANDRADE *et al.*, 2000). As diferenças no *uptake* de partículas lipídicas pós-prandiais pelas isoformas, decorrentes das diferentes velocidades de depuração, resultam em mudanças na regulação de receptores hepáticos para a LDL-c, o que contribui para diferenças nos níveis de LDL-c e de CT, em função do genótipo da *APOE*, como será explicado em seguida (DAVIGNON *et al.*, 1988).

A isoforma E2, codificada pelo alelo $\epsilon 2$, liga-se com menos de 1 a 2% da sua capacidade aos seus receptores, enquanto as isoformas E3 e E4, codificadas pelos outros alelos, ligam-se, aproximadamente, com a mesma alta afinidade. Além disso, os polimorfismos da *APOE* alteram os níveis da Apo produzida: $\epsilon 2$ é associado com concentrações mais altas da proteína, enquanto $\epsilon 4$ está relacionado a concentrações mais baixas (SIEST *et al.*, 1995). Portanto, quando comparados com carreadores dos alelos $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$, os carreadores do alelo $\epsilon 2$ são mais lentos para depurar lípidos da dieta no sangue (WEINTRAUB *et al.*, 1987). Conseqüentemente, a presença do alelo $\epsilon 2$, com menor afinidade de ligação aos LDL-R, induz um acúmulo dos remanescentes de quilomícrons e de VLDL-c, com menor aporte de colesterol para o fígado e uma supra-regulação dos LDL-R, com maior captação intracelular de LDL-c e uma baixa taxa de conversão de VLDL-c para LDL-c (MIHANE *et al.*, 2007). Já nos indivíduos que apresentam o alelo $\epsilon 4$, devido à alta

afinidade aos LDL-R, VLDL-c e quilomícrons são removidos muito rapidamente do plasma. Dessa forma, há um mecanismo de *feedback* que ativa uma resposta hepática de diminuição da expressão dos LDL-R, resultando em níveis plasmáticos elevados de LDL-c (GREENOW *et al.*, 2005). Contudo, o efeito dos polimorfismos do gene *APOE* nos níveis de lipídios parece variar segundo a etnia, gerando algumas controvérsias a respeito dessas relações (ANDRADE, 1999).

Segundo Frikke-Schmidt *et al.* (2000), a ordem dos níveis de CT e do LDL-c plasmático em relação aos alelos da *APOE* é $\epsilon 2 < \epsilon 3 < \epsilon 4$. Já em relação aos níveis de HDL-c, a relação é contrária: $\epsilon 2 > \epsilon 3 > \epsilon 4$. Notkola *et al.* (1998) e Jasinska-Myga *et al.*, (2007) relataram, para o alelo $\epsilon 4$, altos níveis plasmáticos de CT e de LDL-c, ambos fatores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose. É também provável que esse polimorfismo influencie o desenvolvimento de demência não apenas por meio de processos neurodegenerativos, mas também de aterogênese (JASINSKA-MYGA *et al.*, 2007). Barbagallo *et al.* (2001) relacionaram níveis mais elevados de TG e mais baixos de LDL-c com o alelo $\epsilon 2$. No estudo realizado por Andrade *et al.* (2000), demonstrou-se uma associação do alelo $\epsilon 2$ com baixos níveis de TG, de CT e de não-HDL-c. Já o alelo $\epsilon 4$ foi associado a altos níveis desses lipídios, mas apenas em mulheres. No entanto, Scheer *et al.* (1995) e Romas *et al.* (1999) não encontraram associação entre o genótipo do gene *APOE* e as lipoproteínas plasmáticas.

2.7 Outros fatores de risco para demência e Doença de Alzheimer

2.7.1 Idade e sexo

Segundo a ADI, apesar de o desencadeador das alterações neurodegenerativas na DA, principalmente nos idosos, ainda ser desconhecido, o fator de risco mais importante na etiologia da doença é o envelhecimento. Como consequência disso, a incidência da DA aumenta com a idade, a partir dos 65 anos, dobrando a cada cinco anos, assim como a prevalência, cujo aumento é exponencial (ZHU & SANO, 2006). Como já foi mencionado, estima-se que, em 2050, mais de 25% da população mundial será idosa, aumentando, assim, a ocorrência de demência e da DA (SERENIKI & VITAL, 2008).

Segundo artigo publicado na revista *On the Brain* da *Harvard Medical School* (1995), durante o envelhecimento, aproximadamente de um terço à metade dos idosos fisicamente saudáveis apresentam alterações de memória. No entanto, muitas delas são mudanças naturais do envelhecimento que se distinguem claramente daquelas apresentadas pela DA, mesmo no grau mais leve da doença.

Diversos trabalhos avaliaram a incidência da demência e da DA em relação à idade (AZAD *et al.*, 2007; PRINCE, 2007; MATHURANATH *et al.*, 2010). Numa meta-análise de 23 estudos publicada por Jorm e Jolley (1998) e num estudo de Hall *et al.* (2005), constatou-se que a incidência de demência ou de DA aumentou exponencialmente até a idade de 90 anos, no primeiro estudo, e de 65 a 85 anos, no segundo. Esses resultados sugerem que a demência nos idosos muito idosos pode estar relacionada a fatores de risco associados ao envelhecimento e não ao processo da demência em si.

Outro fator de risco, relatado por muitos estudos, é o sexo feminino. De modo geral, vários trabalhos evidenciam que mulheres, particularmente na idade mais avançada, têm um risco maior de desenvolver demência ou DA (LAUNER *et al.*, 1997; AZAD *et al.*, 2007; KALARIA *et al.*, 2008). De acordo com o estudo *The 90+*, entre as idosas, a prevalência de demência aumentou com a idade, depois dos 90 anos, dobrando a cada cinco anos, o que não foi observado na população do sexo masculino (CORRADA *et al.*, 2008). Resultados semelhantes foram obtidos por Jorm & Jolly (1998).

Segundo Azad *et al.* (2007), mulheres com mais de 75 anos têm taxas de hipertensão, dislipidemia, diabetes, isquemia cerebral e alterações na substância branca significativamente maiores que os homens com a mesma idade, apresentando, portanto, múltiplos fatores de risco vasculares, o que poderia contribuir para o desenvolvimento de demência.

Além disso, os estrógenos, hormônios sexuais femininos, estimulam a formação de sinapses hipocâmpais, melhoram a neurotransmissão colinérgica e atenuam a vulnerabilidade neuronal induzida por estímulos excitotóxicos ou oxidativos, bem como a toxicidade da β A em neurônios do hipocampo (GOODMAN *et al.*, 1996; MULLER, 2001). Portanto, a diminuição exacerbada de estrógeno no período do climatério deve aumentar a vulnerabilidade do SNC aos vários fatores que contribuem para a neurodegeneração associada ao envelhecimento cerebral, à DA ou aos outros distúrbios neurodegenerativos (MULLER, 2001).

No entanto, nem todos os estudos relataram diferenças de sexo em relação à incidência de demência, mostrando que não há unanimidade quando se trata desse assunto na literatura. Dois deles são o *The Rotterdam Study* e o *The Gothenburg H-70 Study* (RUITENBERG *et al.*, 2001).

2.7.2 Nível educacional e socioeconômico

Diversos estudos propõem a associação entre baixo nível educacional e um maior risco para desenvolvimento de demência ou de DA (OTT *et al.*, 1995; CAAMAÑO-ISORNA *et al.*, 2006; MATHURANATH *et al.*, 2010; BICKEL & KURZ, 2009). Quando se trata desse assunto, a principal hipótese é a da reserva cognitiva. De acordo com ela, na DA, o cérebro de indivíduos com maior escolaridade e maior demanda ocupacional tem melhor capacidade adaptativa e, por isso, lida melhor com os danos provocados pela doença, devido à maior complexidade das suas redes neuronais que atuaria como um efeito compensatório (STERN, 2006). Dessa forma, mais danos seriam necessários para promover nesses indivíduos as mesmas manifestações clínicas daqueles com menor nível educacional (BRAYNE *et al.*, 2010). Já a hipótese da reserva cerebral relaciona o aumento da eficiência ou da densidade sináptica em indivíduos com maior escolaridade promovendo, dessa forma, um efeito protetor contra a demência (DEL SUR *et al.*, 1999).

Dois estudos de larga escala publicaram resultados referentes à associação entre demência e nível de escolaridade: o *Canadian Study of Health and Aging* e o *Kungholmen Project*. O primeiro mostrou um Risco Relativo (RR) de demência de 2,1 para os indivíduos com menos de seis anos de estudo, em comparação com aqueles que tinham 13 anos ou mais. A inclusão de fatores socioeconômicos, problemas de saúde, hábitos de vida, inteligência e atividade mental enfraqueceu a associação, mas não a invalidou (MCDOWELL *et al.*, 2007). Já o segundo estudo constatou que indivíduos com baixo nível educacional (< 8 anos *versus* ≥ 8 anos) tiveram um RR de 2,6 para DA e 1,7 para demência (QIU *et al.*, 2001). Por sua vez, Wang *et al.* (2012), ao analisarem dados de três estudos nórdicos com idosos: *The Kungsholmen Project*, *The Gothenburg Birth Cohort* e *The Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia* (CAIDE), também relataram que um nível educacional maior (≥ oito anos) foi associado com um risco mais baixo de demência (OR de 0,5).

Contudo, existem estudos nos quais a escolaridade não representou um fator de risco importante ou significativo. Um deles é o *The Framingham Study*. Apesar de as taxas de incidência não ajustadas tanto da síndrome quanto da doença serem mais elevadas entre os indivíduos com escolaridade menor, o RR com ajuste de idade para os indivíduos com escolaridade correspondente a até o ensino fundamental, quando comparados àqueles que concluíram o ensino médio, foi de 1,31 para demência e 1,04 para DA. Além disso, a idade de início da demência não foi influenciada pelo nível educacional (COBB *et al.*, 1995). Outro estudo que encontrou resultados semelhantes, desenvolvido por Dimitrov *et al.* (2011), não demonstrou relação significativa entre a prevalência de demência e o nível educacional, contradizendo, dessa forma, a maioria dos pesquisadores.

Uma revisão sistemática publicada recentemente por Sharp e Gatz (2011), revelou que, de fato, não há concordância entre os trabalhos no que diz respeito à associação entre demência e baixo nível educacional. Foram avaliados 71 estudos, sendo que 51 (58%) reportaram uma associação significativa, enquanto 37 (42%) concluíram não haver relação. Trata-se, pois, de um assunto que ainda merece debate e esclarecimento. De acordo com a revisão citada, a relação entre escolaridade e risco de demência foi mais consistente em regiões desenvolvidas, em comparação com regiões em desenvolvimento. Além disso, fatores como idade, sexo, etnia e região geográfica enfraqueceram a associação.

Indivíduos com baixo nível socioeconômico (NSE) costumam ter menor escolaridade (DEL SER *et al.*, 1999), bem como pior acesso aos serviços de saúde. Estão, em geral, mais expostos a toxinas ambientais e seguem um estilo de vida menos saudável, o que estaria associado a um maior número de lesões cerebrais, sendo um fator de risco para o desenvolvimento de demência (DEL SER *et al.*, 1999; MARENGONI *et al.*, 2010).

No que se refere à relação entre NSE e o risco de desenvolvimento de DA, Karp *et al.* (2004) relataram um RR de 1,6 para indivíduos com baixo NSE. No entanto, quando NSE foi avaliado conjuntamente com nível educacional, apenas o segundo fator manteve uma associação significativa com a DA. Alta escolaridade com baixo NSE não foi associado ao risco de desenvolver a doença. Resultados do estudo de Goldbourt *et al.* (2007) revelaram um risco de 3 a 6 vezes maior para demência nas categorias NSE mais baixas. Contudo, mais estudos são necessários para avaliar essa possível associação.

2.7.3 Estado civil

De modo geral, as relações sociais parecem influenciar a saúde física e mental. Por exemplo, indivíduos que vivem isolados têm um risco de mortalidade maior que as outras pessoas. Os mecanismos associados a esse contexto são múltiplos e envolvem questões comportamentais e fisiológicas (BERKMAN, 1995).

Entre as relações sociais mais importantes, encontra-se o casamento. Ele parece oferecer proteção por meio de processos que incluem bem-estar econômico, estilo de vida mais saudável, maior satisfação com a vida, felicidade, apoio social, além de menor risco de depressão, estresse e suicídio (UMBERSON, 1992; HOLT-LUNSTAD, 2008; JOHNSTON *et al.*, 2009).

Em pesquisa conduzida pelo *National Survey of Mental Health and Wellbeing of Adults* (1997) com 10641 indivíduos, cujos resultados foram publicados por De Vaus (2002), o risco de um indivíduo sofrer distúrbio mental (definido como distúrbios de humor, ansiedade e uso de drogas/álcool) diferiu significativamente, dependendo do estado civil. Indivíduos casados tiveram menos distúrbios mentais que os solteiros (nunca casados ou separados/divorciados), independentemente do sexo.

Nas duas últimas décadas, o papel das relações sociais na demência começou a ser investigado (FRATIGLIONI *et al.*, 2004). Segundo Pillai e Verghese (2009), alguns estudos passaram a sugerir que estar engajado socialmente, casar-se, viver com alguém e evitar a solidão podem ter efeito protetor contra o declínio cognitivo e o desenvolvimento de demência.

Resultados do *The Kungsholmen Project* confirmam essa hipótese. Nesse estudo investigou-se a associação entre a incidência de demência e diferentes componentes do relacionamento do indivíduo com familiares e amigos próximos. Idosos solteiros e que vivem sozinhos tiveram quase o dobro de risco para o desenvolvimento de demência, em comparação com indivíduos casados que vivem com o companheiro. Indivíduos viúvos ou divorciados que vivem sozinhos tiveram um RR de 1,5. Para os autores, pode haver uma conexão entre meio social, depressão no sistema imune e inflamação no cérebro, o que pode resultar em demência (FRATIGLIONI *et al.*, 2000).

Resultados semelhantes foram encontrados por Helmer *et al.* (1999). Segundo os autores, o RR de demência e de DA foi maior para indivíduos que nunca se casaram, em comparação com pessoas casadas ou que vivem com o companheiro. Essa associação, mesmo após a inclusão de outros fatores de risco associados com demência, continuou válida, especialmente no caso de DA (RR de 2,31).

Contudo, segundo Holt-Lunstad *et al.* (2008), o casamento, por si só, não é universalmente benéfico para a saúde; a satisfação e o apoio associados ao relacionamento matrimonial, fatores que muitas vezes não são avaliados nos estudos, também são importantes. Diante do exposto, percebe-se a necessidade de mais pesquisas para esclarecer essa possível associação e os fatores relacionados a ela.

2.7.4 Hipertensão e Índice Tornozelo-Braço

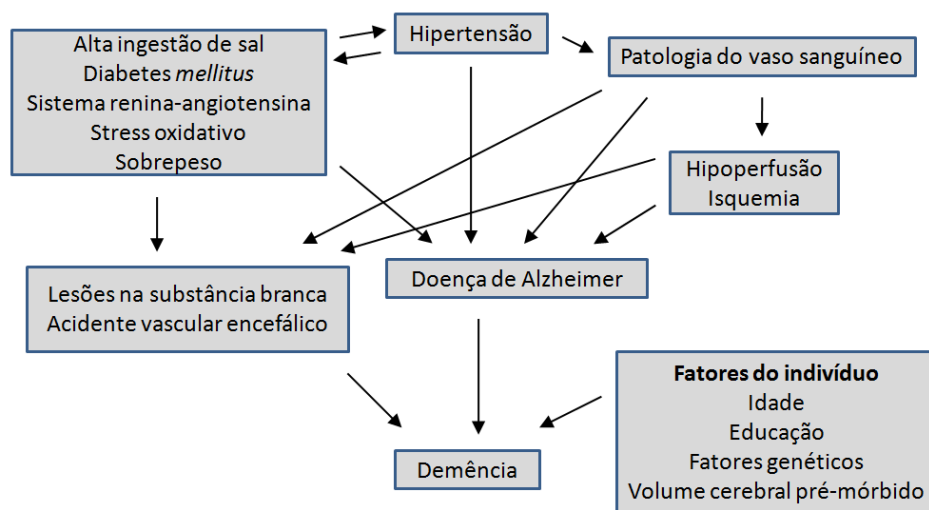
De acordo com as *VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (DBH-VI)*, a hipertensão arterial sistêmica é uma condição clínica multifatorial, caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA), definidos como PA sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg. Normalmente está associada às alterações funcionais e/ou estruturais de determinados órgãos-alvo (coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos) e às alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Suas principais consequências incluem doença cerebrovascular, doença cardíaca coronariana, infarto agudo do miocárdio, aterosclerose, doença vascular periférica e alterações visuais (SKOOG & GUSTAFSON, 2002; OMS, 2008).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde/OMS (2008), a hipertensão arterial atinge quase um bilhão de pessoas em todo o mundo, afeta 40% da população com idade igual e superior a 25 anos e causa 7,5 milhões de mortes anuais (12,8% do total de mortes). No Brasil, de acordo com relatório publicado pelo Ministério da Saúde, a prevalência da doença aumentou em todas as faixas etárias nos últimos anos, principalmente entre os idosos. Ainda segundo o estudo, em 2009 havia 24,4% de hipertensos diagnosticados no Brasil, sendo 63,2% deles indivíduos com 65 anos de idade ou mais.

A associação entre hipertensão e demência ou entre hipertensão e DA é bastante controversa na literatura. No entanto, nas duas últimas décadas, diversas pesquisas sugeriram essa relação (SKOOG *et al.*, 1996; KIVIPELTO *et al.*, 2001; SKOOG & GUSTAFSON, 2002). Tradicionalmente, a DA é considerada um distúrbio neurodegenerativo e não de origem vascular. Apesar disso, atualmente, existem evidências de uma associação entre fatores de risco vascular e a DA (SKOOG & GUSTAFSON, 2006; TAKEDA *et al.*, 2008).

Abaixo (**Figura 2**), encontra-se um esquema com os possíveis mecanismos que relacionam hipertensão com o desenvolvimento de demência e de DA, segundo Skoog e Gustafson (2002):

Figura 2 - Mecanismos de associação entre hipertensão e demência/DA.



(Adaptado de SKOOG & GUSTAFSON, 2002).

Segundo Launer *et al.* (2000), altos valores de PA podem levar a lesões cerebrais e vasculares que contribuem para a patogênese e a expressão clínica da DA. Isso ocorreria porque a hipertensão tem sido associada a atrofia cerebral, infarto em pequenas ou grandes artérias e lesões na substância branca, mais comumente observados em pacientes com DA quando comparados àqueles que não desenvolveram a doença. Nesses casos, a hipertensão alteraria a autorregulação do fluxo sanguíneo no cérebro, contribuiria para o desenvolvimento de aterosclerose, de hialinose, de distúrbios de função endotelial e de permeabilidade celular no cérebro.

Alguns estudos demonstraram que a hipertensão arterial na meia-idade ou na idade tardia está associada ao desenvolvimento da DA (SKOOG *et al.*, 1996; VOGEL *et al.*, 2005; SKOOG & GUSTAFSON, 2006). Um deles é o estudo prospectivo de Kivipelto *et al.* (2001), que demonstrou que indivíduos com PAS > 160mmHg na meia-idade tiveram uma chance 2,3 vezes maior de desenvolver DA na idade tardia que os outros indivíduos, mesmo após inclusão de outras variáveis. A PAD não foi relacionada com o risco de desenvolvimento de DA.

Outro estudo longitudinal importante foi o realizado por Skoog *et al.* (1996). Os indivíduos que se tornaram dementes entre 79 e 85 anos apresentavam PAS mais elevada aos 70 anos e PAD mais elevada aos 70 e aos 75 anos do que aqueles que permaneceram não dementes. Em relação à DA, pacientes que

desenvolveram a doença tinham PAD mais elevada aos 70 anos do que aqueles que se mantiveram não doentes. Portanto, a elevação da PA de 10 a 15 anos antes das manifestações clínicas da demência poderia aumentar o risco de desenvolvimento da doença. Os autores sugerem que o mecanismo envolvido seria a indução de patologia de pequenos vasos e lesões na substância branca. Um estudo realizado na população árabe avaliou não só a relação entre hipertensão e DA, mas também entre hipertensão e CCL. Tanto DA quanto CCL foram associados significativamente à PA mais elevada, com ORs de 1,69 e 2,08, respectivamente (ISRAELI-KORN *et al.*, 2010).

No entanto, para outros autores, a relação entre hipertensão e demência na meia-idade ou na idade tardia não é significativa (NINOMIYA *et al.*, 2011). Em uma meta-análise recente de estudos longitudinais, que incluiu 7270 indivíduos hipertensos (PAS \geq 160mmHg ou PAD \geq 90mmHg) e 8022 normotensos, não foi encontrada diferença significativa em relação à incidência de DA (RR de 1,02) (GUAN *et al.*, 2011). Em estudo transversal com indivíduos com DA a doença também não foi associada a nenhuma medida de PA realizada: PAS, PAD, pressão do pulso, PA média ou hipertensão reportada pelo próprio paciente. Num estudo longitudinal do mesmo grupo, que incluiu 594 indivíduos não dementes, a única medida de PA significativamente associada ao desenvolvimento de DA foi a PAD (YANG *et al.*, 2011).

O Índice Tornozelo Braço (ITB) é um teste utilizado na triagem, diagnóstico e monitoramento de indivíduos com Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP), patologia mais frequente em idosos, comumente assintomática. O ITB é calculado pela razão entre a PAS do tornozelo e a PAS braquial (central). Valores inferiores a 1,0 podem indicar estenose arterial e DAOP, cuja gravidade é inversamente proporcional à razão. Baixo ITB, portanto, é fator de risco independente para doença cardiovascular e suas complicações. Valores maiores que 1,4 sugerem uma possível calcificação arterial, observada geralmente no DM (AL-QAISI *et al.*, 2009).

Uma revisão sistemática recente de Guerchet *et al.* (2011), incluindo 12 estudos, mostrou que todos, com exceção de um, relataram associação significativa entre baixo ITB (<0,90) e comprometimento cognitivo, demência ou DA. Esse índice, portanto, além de ser prático, seguro, ter baixo custo e ser útil no diagnóstico da DAOP e na predição de doenças cardiovasculares, é capaz de fornecer informações

complementares sobre a susceptibilidade do indivíduo de desenvolver distúrbios cognitivos.

2.7.5 Obesidade

Segundo a OMS (2006) e a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO), a epidemia de sobrepeso e de obesidade em diversas regiões do mundo - produto da má alimentação e do sedentarismo – tem-se tornado, cada vez mais, um problema de saúde pública. O aumento na prevalência dessas condições tem levado a diversas doenças crônicas, tais como DM, doenças cardiovasculares, AVC, hipertensão e alguns tipos de câncer, causando três milhões de mortes anuais. Uma medida frequentemente utilizada para classificar indivíduos adultos nas categorias subpeso, peso normal, sobrepeso ou obeso é o Índice de Massa Corporal (IMC).

De acordo com um estudo publicado em 2011, de 1980 a 2008, a obesidade mundial quase dobrou, afetando, atualmente, cerca de 1,46 bilhão de adultos com IMC maior ou igual a 25 kg/m². Destes, 502 milhões são considerados obesos: 205 milhões de homens e 297 milhões de mulheres. O estudo, que avaliou 199 países e territórios, mostrou que o Brasil está entre os 20 primeiros no ranking dos mais obesos (FINUCANE *et al.*, 2011). Segundo a ABESO, a projeção mundial para 2015 é ainda mais pessimista: 2,3 bilhões de indivíduos com sobrepeso e 700 milhões de obesos, indicando um aumento de 75% nos casos de obesidade em 10 anos.

Apesar de a obesidade na meia-idade ter sido relacionada a um risco aumentado de demência anos mais tarde (KIVIPERTO *et al.*, 2005; ROSENGREN *et al.*, 2005; HASSING *et al.*, 2009), estudos realizados na idade tardia mostram o oposto (ATTI *et al.*, 2008; FITZPATRICK *et al.*, 2009). Nesse caso, o termo “paradoxo da obesidade” tem sido utilizado para justificar o fato de que a obesidade, tradicionalmente considerada prejudicial à saúde, já mostrou diminuição no risco de demência em idosos (FITZPATRICK *et al.*, 2009).

Entre os estudos prospectivos que constataram associação entre obesidade na meia-idade e demência, encontram-se o de Whitmer *et al.* (2005) e o de Fitzpatrick *et al.* (2009). De acordo com o primeiro, indivíduos obesos e com sobrepeso tiveram, respectivamente, 74% e 35% de risco de demência aumentado, quando comparados a indivíduos com peso normal. Já no segundo, resultados

semelhantes foram encontrados para indivíduos obesos na meia-idade. No entanto, a avaliação dos mesmos participantes na idade tardia mostrou que os idosos com IMC menor que 20 kg/m^2 tiveram um risco maior de desenvolver demência (OR de 1,62), enquanto os obesos tiveram esse risco reduzido (OR de 0,63), em comparação com indivíduos com peso normal (IMC entre 20 e 25 kg/m^2), o que ilustraria o “paradoxo da obesidade”, isto é, a diferença no risco de desenvolvimento da doença, dependendo do período da vida.

No *The Kungsholmen Project*, outro estudo longitudinal, observou-se que idosos com IMC maior ou igual a 25 kg/m^2 também apresentaram um risco menor de desenvolver demência do que aqueles com IMC entre 20 e 24 kg/m^2 na idade tardia. Além disso, a redução do IMC ($>10\%$) foi relacionada com risco aumentado de demência em idosos que desenvolveram a síndrome nos três anos subsequentes à avaliação. Segundo os autores, baixo IMC e perda de peso poderiam ser fatores secundários em relação às alterações fisiopatológicas na demência pré-clínica (ATTI *et al.*, 2008).

Em uma meta-análise e revisão sistemática de estudos realizados entre 1995-2007, publicada por Beydoun *et al.* (2008), o IMC e a demência foram significativamente associados num gráfico em formato de U, de modo que subpeso e obesidade apresentaram riscos mais elevados de desenvolvimento da síndrome, com os seguintes ORs: 1,36 e 1,42, respectivamente. A OR para obesidade e DA incidente foi de 1,80. Já em estudos com seguimento maior que 10 anos, envolvendo participantes com idade menor que 60 anos no início do estudo, a OR foi maior. Ainda segundo a revisão, ganho de peso e elevada circunferência de quadril ou medida de dobra cutânea aumentaram o risco de demência. No entanto, no estudo prospectivo de Gustafson *et al.* (2003), sobrepeso na idade tardia foi um fator de risco para demência, particularmente DA, em mulheres, de modo que para cada aumento em 1 kg/m^2 no IMC, o risco de DA aumentou em 36%, o que não foi observado para os homens.

2.7.6 Diabetes Mellitus

Segundo a Associação Americana de Diabetes (ADA) (2004), o DM é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina, na sua ação ou em ambos. A hiperglicemia crônica resultante dessa condição implica, a longo prazo, danos, disfunções e falhas em vários órgãos, especialmente nos olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos.

De acordo com a OMS (2006), a doença está associada a redução da expectativa de vida, alto risco de complicações micro (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovasculares (doença cardíaca isquêmica, AVC e doença vascular periférica), pior qualidade de vida e elevada mortalidade, o que gera altos custos para a saúde pública. A estimativa é que havia 171 milhões de indivíduos diabéticos no mundo em 2000, e a projeção é que esse número aumente para 366 milhões em 2030 (WILD *et al.*, 2004).

Para a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), o DM tipo 2 (DM2) ocorre, geralmente, em adultos obesos, com idade superior a 40 anos, e corresponde a 90% dos casos da doença. A causa é uma combinação de resistência à ação da insulina e uma resposta compensatória de secreção inadequada (ADA, 2006). Em 2007, 25% da população com 60 anos ou mais tinham a doença (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2008).

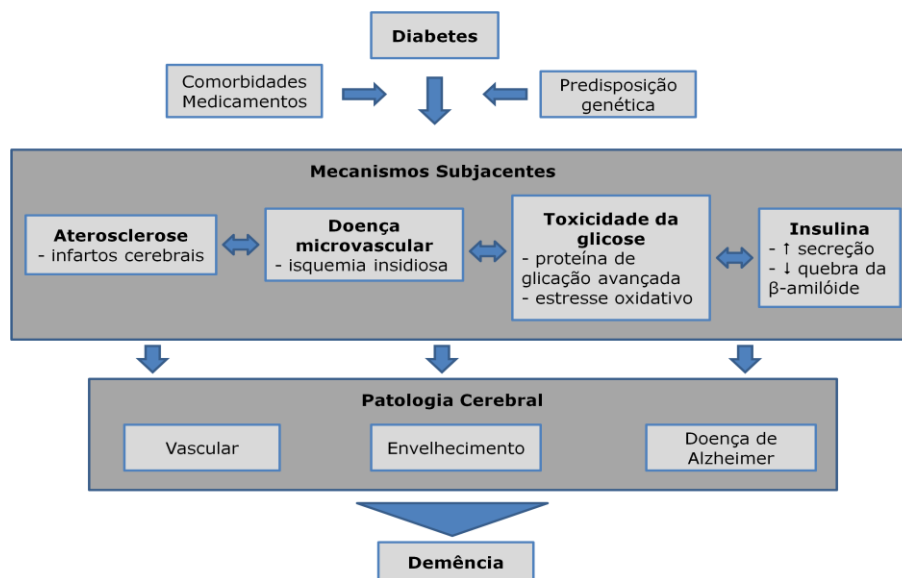
Diante do que foi exposto, pode-se inferir que duas das condições mais frequentes entre os idosos são DM2 e demência. Apesar de controversa, como as relações entre os outros fatores de risco já mencionados e a DA, diversos estudos têm demonstrado uma associação entre indivíduos diabéticos e um maior risco de desenvolvimento de demência ou DA (OTT *et al.*, 1999; PEILA *et al.*, 2002; YAMADA *et al.*, 2003).

Contudo, os mecanismos relacionados a essa associação ainda não estão muito claros. Como o DM2 é uma doença complexa, é provável que múltiplos processos e comorbidades interajam sinergicamente para promover declínio cognitivo e demência em diabéticos, como hiperglicemia, doença micro e macrovascular, hiperinsulinemia, hipertensão, depressão e processos inflamatórios (STRACHAN *et al.*, 2008). Por exemplo, alterações no metabolismo da glicose parecem modificar o fluxo sanguíneo cerebral e a osmolaridade dos neurônios (STRACHAN *et al.*, 2008). Juntamente com alterações na atividade da insulina,

ambas podem contribuir para a perda de memória na DA (WATSON & CRAFT, 2004; STRACHAN *et al.*, 2008).

Segundo Biessels *et al.* (2006), o DM e suas comorbidades estão associadas a um risco aumentado de aterosclerose e de AVC, levando a patologias vasculares cerebrais. Outro ponto importante é que a toxicidade mediada pela glicose pode resultar em anormalidades microvasculares e em alterações na cognição e na estrutura do cérebro. Além disso, o DM e o tratamento da doença podem interferir no metabolismo da proteína β A, contribuindo para a DA. Esses mecanismos combinados podem levar a uma doença mista, presente em muitos pacientes com demência (**Figura 3**).

Figura 3 - Mecanismos fisiopatológicos propostos que relacionam diabetes às alterações cerebrais e a demência.



(Adaptado de Biessels *et al.*, 2006).

Segundo Biessels *et al.* (2006), em estudos longitudinais nos quais demência/DA e DM2 foram avaliadas na idade tardia (> 65 anos), a incidência de demência (em cinco de sete estudos) e de DA (em sete de onze publicações) aumentaram em indivíduos diabéticos entre 50 e 100%. Ainda segundo os autores, dos quatro estudos que avaliaram diabetes na meia-idade (< 60 anos) e incidência de demência na idade avançada (70 a 80 anos), três deles relataram um risco maior de demência em diabéticos, após 25 a 35 anos da avaliação inicial, chegando a uma OR para DA de 4,4 no estudo desenvolvido por Yamada *et al.* (2003).

Em outra revisão, publicada por Cukierman *et al.* (2005), o DM aumentou a taxa e o risco de declínio cognitivo em 1,5 vezes e o risco de demência em 1,6 vezes. No estudo de Yaffe *et al.* (2004), idosas diabéticas e pré-diabéticas tiveram risco de CCL aumentado em quase duas vezes, demonstrando que DM aumentaria o risco no estágio antecedente à DA.

Apesar de muitos estudos associarem DM2 e demência, ainda há controvérsias quanto a essa questão. Por exemplo, na análise do *Canadian Study of Health and Aging*, estudo prospectivo e de larga escala publicado por Macknight *et al.* (2002), o DM2 não foi associada a demência, demência mista ou DA. Resultados semelhantes foram encontrados por Curb *et al.* (1999) no *Honolulu-Asia Aging Study*. Segundo Biessels *et al.* (2006) diferenças nos resultados dos estudos podem estar relacionadas a questões metodológicas, como o viés de sobrevivência entre os diferentes grupos e os possíveis efeitos da glicose na patogênese da DA.

2.7.7 Cortisol

Cortisol é um hormônio glicocorticóide associado à resposta do organismo ao estresse. É produzido pelo córtex das glândulas adrenais, segue um ritmo circadiano e promove diversos processos metabólicos, como mobilização de energia, aumento da perfusão cerebral, intensificação do rendimento cardiovascular, redistribuição do fluxo sanguíneo e modulação do sistema imune (MCEWEN & SEEMAN, 1999; FRIES *et al.*, 2009).

O cortisol é regulado, principalmente, pelo eixo hipotálamo-pituitária adrenal (HPA) por *feedback* negativo (LUPIEN *et al.*, 2007) e também pelo hipocampo, que atua inibindo o hipotálamo (JACOBSON & SAPOLSKY, 1991). A ativação do eixo pode ser considerada um mecanismo adaptativo básico em resposta a mudanças. Contudo, a ativação prolongada do sistema é um risco para a saúde do organismo (LUPIEN *et al.*, 2007). A elevação crônica do cortisol em resposta a um estresse prolongado tem sido associada a diversas doenças crônicas e alterações metabólicas, incluindo diabetes, hipertensão, dislipidemias e imunossupressão (BRINDLEY & ROLLAND, 1989; MCEWEN & SEEMAN, 1999).

O cortisol pode atravessar facilmente a barreira hemato-encefálica e influenciar o aprendizado e a memória, ligando-se a receptores cerebrais envolvidos com essas funções cognitivas em áreas específicas, como o hipocampo, a amígdala

e os lobos frontais (LUPIEN *et al.*, 2007; GIL-BEA *et al.*, 2010). Alterações nos seus níveis também podem causar danos na atenção e na percepção (KUNINGAS *et al.*, 2007). Altos níveis de cortisol foram observados em indivíduos com atrofia hipocampal, declínio cognitivo e demência/DA, desencadeando questionamentos sobre o fato de o aumento desses níveis ser causa ou consequência da doença (LUPIEN *et al.*, 1998; CSERNANSKY *et al.*, 2006; GIL-BEA *et al.*, 2010; SCHRIJVERS *et al.*, 2011).

Em estudo realizado por Popp *et al.* (2009), foram detectados níveis mais elevados de cortisol no líquido cerebrospinal (LCE) de pacientes com DA, mas não naqueles com CCL ou pertencentes ao grupo controle, sugerindo que o aumento do cortisol não é um evento inicial na DA e estaria, portanto, relacionado com a progressão da doença. Em concordância com esses resultados, Csernansky *et al.* (2006) não observaram níveis plasmáticos elevados de cortisol em pacientes com forma muito leve de DA, em comparação com indivíduos saudáveis. Nesse caso, a dosagem de cortisol não teria valor prognóstico na DA. Em estudo publicado por Gil-Bea *et al.* (2010), níveis elevados do hormônio no LCE também foram encontrados em pacientes com DA, mas não nos grupos controle, CCL estável (CCLE) ou CCL em progresso para DA (CCLP).

Alguns estudos relataram também a associação entre níveis aumentados de cortisol matinal e prejuízo da função cognitiva global (KUNINGAS *et al.*, 2007; GIL-BEA *et al.*, 2010). Outros relacionaram níveis de cortisol e o genótipo da *APOE* (PESKIND *et al.*, 2001).

No citado estudo de Gil-Bea *et al.* (2010), observou-se que pacientes com DA e pelo menos um alelo $\epsilon 4$ tiveram níveis de cortisol mais elevados quando comparados aos pacientes que não possuíam esse alelo ou àqueles que eram portadores do alelo $\epsilon 4$ dos grupos controle, CCLE e CCLP. Os autores também sugeriram que a alteração nos níveis de cortisol de pacientes com DA é consequência da progressão da doença e não sua causa. Como justificativa, defendem que a elevação nos níveis do hormônio estaria associada à perda de inibição do eixo HPA, que ocorre com o dano hipocampal, devido à progressão da DA (JACOBSON & SAPOLSKY, 1991; CSERNANSKY *et al.*, 2006).

Em pesquisa conduzida por Agosta *et al.* (2009), pacientes com DA provável e portadores do alelo $\epsilon 4$ apresentaram taxas maiores de atrofia hipocampal, quando comparados aos não portadores do alelo. Isso poderia levar a uma maior perda da

inibição do eixo HPA e, conseqüentemente, a níveis mais elevados de cortisol (GILBEA *et al.*, 2010).

No *Rotterdam Study*, ao contrário da pesquisa de Kuningas *et al.* (2007), não houve associação entre níveis matinais de cortisol e função cognitiva determinada no início do estudo ou declínio cognitivo anual. Também não houve relação entre cortisol sérico e o risco de desenvolvimento de demência ou de DA, sugerindo, mais uma vez, que o cortisol não é um fator causal no desenvolvimento da doença (SCHRIJVERS *et al.*, 2011).

Diferentemente de outros pesquisadores, Lind *et al.* (2007) relataram níveis significativamente maiores de cortisol salivar, 15 minutos após o despertar, em pacientes com CCL, quando comparados com indivíduos do grupo controle. Pesquisadores canadenses encontraram resultados semelhantes: níveis de cortisol salivar foram significativamente menores no grupo controle quando comparados com os grupos CCL e DA, sendo os níveis dos pacientes com CCL intermediários em relação aos dos outros grupos. Nesse estudo, foi demonstrado que a coleta da amostra biológica em estações diferentes do ano pode alterar os valores de cortisol e mascarar as diferenças entre os grupos, visto que períodos maiores de exposição à luz solar podem estimular níveis maiores de cortisol do que períodos mais curtos. Nesse trabalho, a coleta da saliva foi realizada na mesma estação do ano (ARSENAULT-LAPIERRE *et al.*, 2010).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação entre fatores de risco sociodemográficos, clínicos e laboratoriais e a presença de demência e de comprometimento cognitivo não demência em uma população de idosos da cidade de Caeté (MG), participantes do Estudo *Pietà*.

3.2 Objetivos Específicos

- Comparar entre idosos sem déficit cognitivo (controles) e diagnosticados com demência e com comprometimento cognitivo não demência os seguintes fatores de risco:
 - 1 – Sociodemográficos: sexo, idade, nível educacional e socioeconômico, e estado civil.
 - 2 – Clínicos: índice de massa corporal, diagnóstico de hipertensão arterial, índice tornozelo braço e diabetes mellitus.
 - 3 – Laboratoriais: cortisol sérico, frequência alélica e genotípica dos polimorfismos do gene *APOE* e perfil lipídico (colesterol total, HDL-c, LDL-c, VLDL-c e triglicérides).
- Avaliar a interação entre os níveis de cortisol sérico e o perfil lipídico com os polimorfismos do gene *APOE*.
- Investigar a associação independente entre os fatores de risco e a presença de demência e de comprometimento cognitivo não demência.

4 RESULTADOS

4.1 Artigo 1

HIGH CORTISOL LEVELS ARE ASSOCIATED WITH COGNITIVE IMPAIRMENT NO DEMENTIA (CIND) AND DEMENTIA

**Lara, V. P.¹; Caramelli, P.²; Teixeira, A. L.²; Barbosa, M. T.²;
Carmona, K. C.²; Carvalho, M. G.¹; Fernandes, A. P.¹; Gomes, K. B.¹**

1 – Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

2 – Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

ABSTRACT

Cognitive impairment no dementia (CIND) and dementia are consequences of population aging worldwide. High levels of cortisol have been observed in individuals with hippocampal atrophy, a major structural hallmark of Alzheimer's disease. This study aimed to compare the serum cortisol levels in cognitively healthy controls and in subjects with CIND and dementia, besides to evaluate these levels according to *APOE* genotype. Three hundred and nine elderly enrolled in the *Pietà* Study (Brazil) were divided in three groups: control ($n=158$) (G1), CIND ($n=92$) (G2) and dementia ($n=59$) (G3) and had levels of morning serum cortisol measured. Median of cortisol levels ($\mu\text{g/dL}$) were 12.14 (IQ 6.34) for G1, 13.65 (IQ 5.88) for G2 and 14.47 (IQ 7.35) for G3 ($p=0.003$). Significant differences were observed between G1 x G2 ($p=0.003$), G1 x G3 ($p=0.001$), but not between G2 x G3 ($p=0.269$). When the groups G2 and G3 were combined (G4), median of cortisol levels ($\mu\text{g/dL}$) were 13.89 (IQ 6.43). Comparison between G1 and G4 remained significant ($p<0.001$). No association was observed between cortisol levels and *APOE* genotype among the groups ($p=0.348$). The results suggest that the elevation in cortisol levels is associated with dementia, independently of *APOE* genotypes. Further studies are required to understand if hormone elevation precedes hippocampal damage or if it is a consequence of such damage, related to the loss of HPA axis the inhibition.

Key-words: dementia, cognitive impairment no dementia, cortisol.

INTRODUCTION

Population aging is nowadays a world phenomenon (World Health Organization, 2012). One of its consequences is the increase of chronic degenerative diseases, such as dementia (CARAMELLI *et al.*, 2011), a syndrome characterized by progressive and global decline of cognitive functions, including memory impairment and at least aphasia, apraxia, agnosia or disturbance in executive functioning (Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV, 1994).

Among the possible causes of dementia, Alzheimer's disease (AD) is the most common (FRATIGLIONI *et al.*, 1999). It is also the most frequent age-related neurodegenerative pathology (SERENIKI & VITAL, 2008), being responsible for at least half of the cases of the syndrome (CACABELOS, 2008), followed by vascular dementia (VaD) and mixed dementia, characterized by simultaneous occurrence of both AD and cerebrovascular disease (NETO *et al.*, 2005; CACABELOS, 2008).

AD is considered a complex polygenic and multifactorial disorder (CACABELOS, 2007). The apolipoprotein E gene (*APOE*) that codifies a glycoprotein which plays a role in metabolism and transport of lipids in the organism (OJOPI *et al.*, 2004) has been related as the main genetic risk factor for the disease, particularly for carriers of $\epsilon 4$ allele (OJOPI *et al.*, 2004; CACABELOS, 2007; BAHIA *et al.*, 2008; BEKRIS *et al.*, 2010).

There are intermediate categories between cognitive normal state and dementia in old people, classified as cognitive impairment no dementia (CIND) or mild cognitive impairment (MCI) (EBLY *et al.*, 1995; PETERSEN *et al.*, 2004). CIND is defined as impairments in memory and/or other cognitive domains not sufficiently severe to be classified as dementia and has been suggested to evaluate cognitive impairment in large cohort studies (MARENGONI *et al.*, 2011). CIND differs from the other definitions of pre-dementia because it is less restrictive and includes subjects with cerebral vascular changes and other known causes of cognitive impairment and not only those with potential to develop AD, as MCI (LOW *et al.*, 2004; GAUTHIER *et al.*, 2006).

Therefore, since individuals with CIND are at increased risk of developing dementia it is important to investigate and better comprehend characteristics and risk factors related to this condition to develop strategies, to prevent or delay the onset of the syndrome (GRAHAM *et al.*, 1997; DI CARLO *et al.*, 2007).

Cortisol is a glucocorticoid hormone associated with organism response to stress. It is produced by the cortex of adrenal glands, follows a circadian rhythm and mediates many metabolic processes, such as energy mobilization, increasing of cerebral perfusion, enhancing cardiovascular output, redistributing blood flow and modulating immune system (MCEWEN & SEEMAN, 1999; FRIES *et al.*, 2009).

The hormone is regulated by the hypothalamus–pituitary–adrenal (HPA) axis. Its acute release by an absolute or relative stressor inhibits further release by negative feedback (LUPIEN *et al.*, 2007). Besides the pituitary and the hypothalamus, the hippocampus has also been implicated in the regulation of glucocorticoid activity (JACOBSON & SAPOLSKY, 1991).

The activation of the HPA axis can be considered a basic adaptive mechanism in response to change. However, prolonged activation of this system is a risk to the organism's health (LUPIEN *et al.*, 2007). Chronic cortisol rising in response to a continue stress has been related to various chronic diseases and metabolic changes, including diabetes, hypertension, dyslipidemia and immunosuppression (BRINDLEY & ROLLAND, 1989; MCEWEN & SEEMAN, 1999).

Cortisol can easily cross the blood-brain barrier, where it can influence learning and memory by binding to brain receptors involved with these cognitive domains in specific areas, such as the hippocampus, the amygdala and frontal lobes (LUPIEN *et al.*, 2007; GIL-BEA *et al.*, 2010). Changes in its levels can also cause impairments in attention and perception (KUNINGAS *et al.*, 2007).

High levels of cortisol has been observed in individuals with hippocampal atrophy, cognitive decline and it has been debated if this elevation is a cause or a consequence of these processes (LUPIEN *et al.*, 1998; GIL-BEA *et al.*, 2010; CSERNANSKY *et al.*, 2006; SCHRIJVERS *et al.*, 2011).

This study aimed to compare the serum cortisol levels in cognitively healthy individuals and in subjects with CIND and dementia, besides to evaluate these levels according to *APOE* genotype.

MATERIALS AND METHODS

Study design

The *Pietà* study is an epidemiological investigation about healthy brain aging in the elderly (age ≥ 75 years). This population-based study was conducted in Caeté (MG), Brazil. Methods and baseline characteristics of the participants were previously

reported in detail elsewhere (CARAMELLI *et al.*, 2011). The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (COEP/UFMG) and all participants or their legally representatives signed the written informed consent.

Participants

As shown in Table 1, 309 patients were included in this study: 158 controls (G1), 92 individuals with CIND (G2) and 59 with dementia (G3). Age and sex were informed during interview and Body Mass Index (BMI) was calculated after assessment of height and weight during clinical evaluation. Participants went through comprehensive clinical and neurological examination, including cognitive and functional assessments. The ones with suspected cognitive impairment and a subset of cognitively healthy individuals were referred to complementary neuropsychological and functional evaluations (CARAMELLI *et al.*, 2011). CIND and dementia were defined according to standard diagnostic criteria (GRAHAM *et al.*, 1997; DSM-III).

Cortisol measurements

Blood samples were collected in the morning after an overnight fast. Serum cortisol levels were determined by chemiluminescence using DPC Bayer[®] kit, according to the manufacturer's protocol and analysed in Advia Centaur[®] equipment.

APOE genotyping

Genomic DNA for *APOE* genotyping was extracted from total blood samples in EDTA. DNA samples were then amplified by polymerase chain reaction (PCR), followed by digestion with *HhaI* and restriction fragment length polymorphism analysis, as previously described by Hixson & Vernier (1990).

Statistical analysis

Analyses were performed with SPSS version 13.0. Normal distribution of data was checked by Shapiro Wilk test. Serum cortisol levels, age and BMI were analyzed by Kruskal-Wallis or Mann-Whitney test followed by Bonferroni correction. Sex, age and BMI were also analyzed by asymptotic Pearson chi-square with residuals test. Level of statistical significance was considered a *p*-value less than 0.05.

RESULTS

Baseline Analyses

From the 309 individuals that participated of this study, 120 (38.8%) were male and 189 (61.2%) were female. There was no difference among the groups according to gender, (Table 1). Median age (years) was significantly different among groups ($p=0.009$): 78.0 (interquartile range - IQ 5.0) for G1, 80.0 (IQ 6.0) for G2 and 82.0 (IQ 7.0) for G3. Differences were observed between G1 x G2 ($p=0.009$) and G1 x G3 ($p<0.001$), but not between G2 x G3 ($p=0.062$). The variable age was divided in two categories, according to the median of the participants (less or more than 79 years) and also showed significant differences for group ($p=0.012$). Individuals aged 79 years or less were more frequent in G1 and less frequent in G3. The opposite was observed for subjects aged more than 79 years (Table 1).

Median BMI (kg/m^2) was 26.02 (IQ 5.77) for G1; 24.36 (IQ 6.52) for G2 and 25.15 (IQ 9.00) for G3. BMI was also categorized: less than 25.0kg/m^2 (underweight or normal weight) and equal or more than 25.0kg/m^2 (overweight or obese) (Table 1). Neither of the two analyses with BMI according to groups showed significant differences ($p=0.056$ and $p=0.053$, respectively).

Analysis were also performed by classifying the groups as G1 versus G4 (G2 and G3 combined). Again, there weren't differences relative to gender between the groups ($p=0.537$) (Table 2). Median age (years) for G4 was 81.0 (IQ 7.0). When ages of G1 and G4 were compared there was a significant difference ($p<0.001$). The same was observed when age was categorized as described before ($p=0.004$) (Table 2).

Median BMI (kg/m^2) for G4 was 24.78 (IQ 7.72). Once again, when compared to G1, there was no difference ($p=0.077$). However, when BMI was categorized, there was a significant difference between G1 and G4 ($p=0.021$). Individuals with BMI less than 25.0kg/m^2 were more frequent in G4 and the opposite was observed for subjects with BMI equal or more than 25.0kg/m^2 .

Cortisol levels

The median of serum cortisol levels ($\mu\text{g/dL}$) were 12.14 (IQ 6.34) for G1; 13.65 (IQ 5.88) for G2 and 14.47 (IQ 7.35) for G3. There was a significant difference among them ($p=0.003$). Differences were observed between G1 x G2 ($p=0.003$), G1 x G3 ($p=0.001$), but not between G2 x G3 ($p=0.269$) (Figure 1). Median serum

cortisol level ($\mu\text{g/dL}$) for G4 was 13.89 (IQ 6.43). A difference was also observed between G1 x G4 ($p < 0.001$) (Figure 2).

The serum cortisol levels were compared according the *APOE* genotypes inter and intragroups. There was no association between median of cortisol levels and *APOE* genotypes ($p = 0.348$) (Table 3).

DISCUSSION

The present study evaluated the association of cortisol, *APOE* genotypes and CIND/dementia in a specific elderly cohort from Brazil. This special group, with a common genetic background and living in a small city, permits to evaluate biological changes in a population that had similar habits along life.

Gender distribution did not change between groups, although some studies have demonstrated a higher female frequency in groups with dementia, when compared to male (AZAD *et al.*, 2007; LAUNER *et al.*, 2007; KALARIA *et al.*, 2008).

We observed older individuals in G2 and G3 groups when compared to G1, even if classifying participants with less or more than 79 years. This finding was expected, since there is a strong correlation between age and dementia (AZAD *et al.*, 2007; PRINCE, 2007; MATHURANATH *et al.*, 2010). Nitrini *et al.* (2009) reviewed the prevalence of dementia in Latin-America studies and found the following rates according to age group: 2,4% (65-69 years), 7,0% (75-79 years) and 20,2% (85-89 years).

Our results also showed that older individuals have a higher probability to develop CIND. Although few works have investigated the correlation between age and this condition, the Canadian Study of Health and Aging also observed that the prevalence of CIND increased with age (GRAHAM *et al.*, 1997).

Obesity can be a risk factor for dementia, mainly associated to low and chronic inflammation state in adipose tissue. However, this was not a retrospective study, thus limiting this analysis. Individuals with BMI less than 25.0kg/m^2 were more frequent in G4 when compared to G1 probably because feeding in patients with dementia is impaired due to their inherent limitations. Moreover, according to Atti *et al.* (2008), a lower BMI and loss of weight also could be secondary factors to the pathophysiological alterations in preclinical dementia.

The present study showed that levels of morning serum cortisol were higher in patients with dementia, intermediate in subjects with CIND and lower in controls. In

the first analysis, the difference was seen between control (G1) and dementia (G3) and also between control (G1) and CIND (G2). In agreement with our results, Popp *et al.* (2009), Gil-Bea *et al.* (2010) and Csernansky *et al.* (2006) also found higher levels of cortisol in patients with AD, either in cerebrospinal fluid or in plasma.

One hypothesis to explain these results is that higher levels of cortisol have led to impairments in global cognition, since chronic exposure to high glucocorticoids levels during aging has been associated with smaller hippocampal volume, death of hippocampal neurons and cognitive decline (LUPIEN *et al.*, 1998; KUNINGAS *et al.*, 2007; GIL-BEA *et al.*, 2010). Then, increases in cortisol secretion in later life could start MCI and/or the hippocampal atrophy related to this condition.

Contrary to these results, The Rotterdam Study didn't find association between morning levels of cortisol and cognitive function assessed at baseline or annual cognitive decline. In addition, the authors did not find a relation between the hormone and the risk of dementia or AD (SCHRIJVERS *et al.*, 2011).

Lind *et al.* (2007) reported significantly higher levels of salivary cortisol, 15 minutes after awakening in patients with MCI, compared to controls. Canadian researchers found similar results, since levels of salivary cortisol were significantly lower in controls compared to MCI and to AD, with intermediate levels in patients with MCI (ARSENAULT-LAPIERRE *et al.*, 2010). Even though there isn't a report on the literature about levels of cortisol and CIND, our results are in agreement with these studies, which found higher levels of the hormone in a pre-dementia state.

In contrast, Popp *et al.* (2009), Gil-Bea *et al.* (2010) and Csernansky *et al.* (2006) didn't find higher levels of cortisol in individuals with MCI (even when this group was divided in MCI stable or in MCI in progression to AD), light AD or in controls, suggesting that the rising in cortisol levels is not an initial event in AD. According to them, higher levels of the hormone would be related to the progression of the disease and does not have a prognostic value in AD. However, it is possible that rising of this hormone could be related to the loss of the HPA axis inhibition because of hippocampal damage due to AD progress (JACOBSON & SAPOLSKY, 1991; CSERNANSKY *et al.*, 2006). The hypothesis that hippocampal damage would result in high levels of the hormone also explains our results, since increased cortisol levels was observed between control and CIND groups, but not between CIND and dementia.

Although polymorphisms in *APOE* gene are classically associated to dementia development, an association between cortisol levels and *APOE* genotypes was not observed in the present study. These results suggest that cortisol is an independent risk factor from the genetic characteristics to CIND and dementia. Differently from our results, Gil-Bea *et al.* (2010) reported that patients with AD and at least one *APOE* $\epsilon 4$ allele had higher levels of cortisol when compared to patients that were not carriers of this allele or to those that were $\epsilon 4$ carriers in the control group, MCI stable or MCI in progression to AD. Peskind *et al.* (2001) and Agosta *et al.* (2009) also found that patients with probable AD and carriers of $\epsilon 4$ showed higher rates of hippocampal atrophy compared to non-carriers. These discrepant results suggest that the relationship between cortisol and *APOE* genotype could be dependent of other genetic factors that vary according the population.

In summary, our results showed that levels of morning serum cortisol are higher in individuals with dementia, intermediate in individuals with CIND and lower in controls, independently of *APOE* genotype. It is suggested that this elevation can be a consequence of hippocampal damage, related to the loss of HPA axis inhibition, or that previous elevation of the hormone levels during the life could contribute to hippocampal damage and possibly triggers CIND and dementia. However, a prospective research is needed to further clarify the mechanisms underlying this question, including the association with *APOE* isoforms.

Acknowledgements: Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERENCES

World Health Organization. Global brief for World Health Day 2012. (<http://www.who.int/world-health-day/2012/en/index.html>).

Caramelli P, Barbosa MT, Sakurai E, et al. Pietà Study Group. The Pietà study: epidemiological investigation on successful brain aging in Caeté (MG), Brazil. Methods and baseline cohort characteristics. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(4):579-584.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

Fratiglioni L, De Ronchi D, Aguero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging* 1999;15(5):365-375.

Sereniki A, Vital MABF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev psiquiatr Rio Gd Sul* 2008;30(1):1-17.

Cacabelos R. Pharmacogenomics in Alzheimer's disease. *Methods Mol Biol* 2008;448:213-357.

Neto JG, Tamelini MG, Forlenza OV. Diagnóstico diferencial das demências. *Rev Psiq Clín* 2005;32(3):119-130.

Cacabelos R. Donepezil in Alzheimer's disease: from conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3(3):303-333.

Ojopi EPB, Bertoncini AB, Dias Neto E. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. *Rev Psiq Clín* 2004;31:26-33.

Bahia VS, Kok F, Marie SN, et al. Polymorphisms of APOE and LRP genes in Brazilian individuals with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008;22:61-65.

Bekris LM, Yu C-E, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of AD. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010;23(4):213-227.

Ebly EM, Hogan DB, Parhad IM. Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Arch Neurol* 1995;52(6):612-619.

Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-194.

Marengoni A, Fratiglioni L, Bandinelli S, Ferrucci L. Socioeconomic status during lifetime and cognitive impairment no dementia in late life: the population-based aging in the Chianti Area (InCHIANTI) Study. *J Alzheimers Dis* 2011;24(3):559-568.

Low LF, Brodaty H, Edwards R, et al. The prevalence of "cognitive impairment no dementia" in community-dwelling elderly: a pilot study. *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38(9):725-731.

Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367(9518):1262-1270.

Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997;349(9068):1793-1796.

Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology* 2007;68(22):1909-1916.

McEwen BS, Seeman T. Protective and damaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 1999;896:30-47.

Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum, C. The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *Int J Psychophysiol* 2009;72:67-73.

Lupien SJ, Maheu F, Tu M, et al. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn* 2007;65(3):209-237.

Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocorticalaxis. *Endocr Rev* 1991;12(2):118-134.

Brindley DN, Rolland Y. Possible connections between stress, diabetes, obesity, hypertension and altered lipoprotein metabolism that may result in atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)*1989;77(5):453-461.

Gil-Bea FJ, Aisa B, Solomon A, et al. HPA axis dysregulation associated to apolipoproteína E4 genotype in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;22(3):829-838.

Kuningas M, de Rijk RH, Westendorp RG, et al. Mental performance in old age dependent on cortisol and genetic variance in the mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Neuropsychopharmacology* 2007;32(6):1295-1301.

Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci* 1998;1(1):69-73.

Csernansky JG, Dong H, Fagan AM, et al. Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia. *Am J Psychiatry* 2006;163(12):2164-2169.

Schrijvers EM, Direk N, Koudstaal PJ, et al. Associations of serum cortisol with cognitive function and dementia: the Rotterdam Study. *J Alzheimers Dis* 2011;25(4):671-677.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.

Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res* 1990;31(3):545-548.

Azad NA, Al Bugami M, Loy-English I. Gender differences in dementia risk factors. *Gend Med* 2007; 4(2):120-129.

Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology* 1999; 52(1):78-84.

Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, et al.: World Federation of Neurology Dementia Research Group. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol* 2008; 7(9):812-826.

Prince M. Epidemiology of Dementia. *Psychiatry* 2007;6(12):488-490.

Mathuranath PS, Cherian PJ, Mathew R, et al. Dementia in Kerala, South India: prevalence and influence of age, education and gender. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25(3):290-297.

Nitrini R, Bottino CM, Alcala C, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr* 2009;21:622-630.

Atti AR, Palmer K, Volpato S, et al. Late-life body mass index and dementia incidence: nine-year follow-up data from the Kungsholmen Project. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(1):111-116.

Popp J, Schaper K, Kölsch H, et al. CSF cortisol in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2009;30(3):498-500.

Lind K, Edman A, Nordlund A, et al. Increased saliva cortisol awakening response in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24(5):389-395.

Arsenault-Lapierre G, Chertkow H, Lupien S. Seasonal effects on cortisol secretion in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2010;31(6):1051-1054.

Peskind ER, Wilkinson CW, Petrie EC, et al. Increased CSF cortisol in AD is a function of APOE genotype. *Neurology* 2001;56(8):1094-1098.

Agosta F, Vessel KA, Miller BL, et al. Apolipoprotein E epsilon4 is associated with disease-specific effects on brain atrophy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(6):2018-2022.

Table 1 - Characteristics of the study population classified according the groups

	Category	Control (G1) n=158 (%)	CIND (G2) n=92 (%)	Dementia (G3) n=59 (%)	Total (%)	p-value
Gender	Male	64 (53.3)	33 (27.5)	23 (19.2)	120 (38.8)	0.768
	Female	94 (49.7)	59 (31.2)	36 (19.0)	189 (61.2)	
Age	≤ 79 years	96 (58.9)**	43 (26.4)	24 (14.7)*	163 (52.8)	0.012
	> 79 years	62 (42.5)*	49 (33.6)	35 (24.0)**	146 (47.2)	
BMI	< 25.0	54 (44.6)	46 (38.0)	21 (17.4)	121 (46.2)	0.053
	≥ 25.0	83 (58.9)	36 (25.5)	22 (15.6)	141 (53.8)	

Chi-square test.

Significant by residuals test: * less frequent; ** more frequent.

BMI – Body Mass Index.

CIND – Cognitive impairment no dementia

Table 2 - Characteristics of the study population by grouping individuals with CIND and dementia classified according the groups

	Category	Control (G1) n=158 (%)	CIND + Dementia (G4) n=151 (%)	Total	p-value
Gender	Male	64 (53.3)	56 (46.7)	120 (38.8)	0.537
	Female	94 (49.7)	95 (50.3)	189 (61.2)	
Age	≤ 79 years	96 (58.9)	67 (41.1)	163 (52.8)	0.004
	> 79 years	62 (42.5)	84 (57.5)	146 (47.2)	
BMI	< 25.0	54 (44.6)	67 (55.4)	121 (46.2)	0.021
	≥ 25.0	83 (58.9)	58 (41.1)	141 (53.8)	

Chi-square test.

BMI – Body Mass Index.

CIND – Cognitive impairment no dementia

Table 3 - Median of serum cortisol levels according to APOE genotypes

Genotype (n)	Cortisol levels (µg/dL)	p-value
ε2ε4 (12)	10.99 (IQ 4.62)	0.348
ε2ε2, ε2ε3 (51)	13.70 (IQ 5.12)	
ε3ε3 (162)	13.41 (IQ 5.69)	
ε3ε4, ε4ε4 (84)	12.35 (IQ 6.62)	

IQ – interquartile range

Figure 1 – Serum cortisol levels ($\mu\text{g/dL}$) according to groups (G1, G2 and G3)

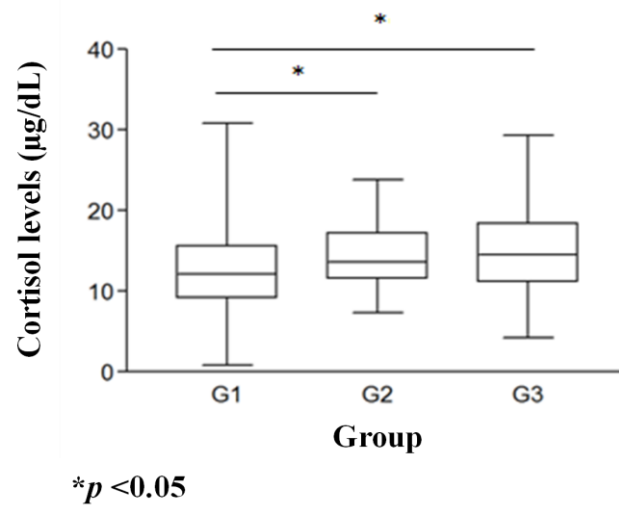
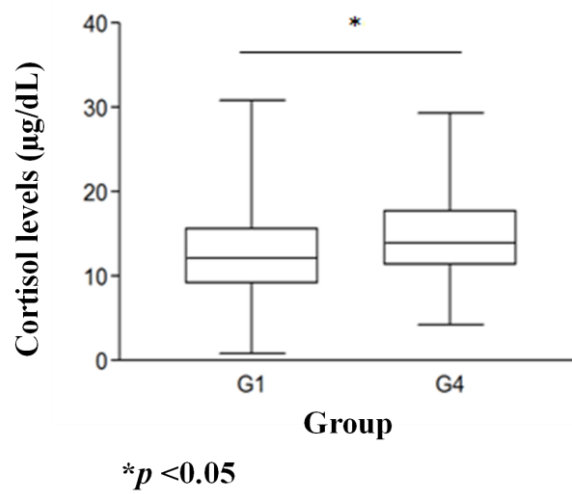


Figure 2 – Serum cortisol levels ($\mu\text{g/dL}$) by grouping individuals with CIND and dementia (G1 and G4)



4.2 Artigo 2

RISK FACTORS TO COGNITIVE IMPAIRMENT NO DEMENTIA (CIND) AND DEMENTIA: AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY FROM BRAZIL

Lara, V. P.¹; Caramelli, P.²; Carvalho, M. G.¹; Fernandes, A. P.¹; Gomes, K. B.¹

1 – Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais

2 – Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais

ABSTRACT

Studying and better comprehending cognitive impairment and dementia risk factors have become a relevant issue since worldwide population is getting older. The aim of this paper was to evaluate socio-demographic, clinical and laboratory parameters in cognitively healthy controls and in subjects with cognitive impairment no dementia (CIND) and dementia in a cohort of elderly people. Three hundred and nine individuals enrolled in the *Pietà* Study (Brazil) were divided in three groups: control ($n=158$) (G1), CIND ($n=92$) (G2) and dementia ($n=59$) (G3). Participants were interviewed, went through clinical, neurological and functional examination and had blood samples taken. According to the results age, civil status, ankle-brachial index (ABI) and *APOE* showed significant differences amongst the groups ($p<0.05$). Sex, educational level, socio-economic status (SES), body mass index (BMI), blood pressure, diabetes mellitus and lipid profile were not associated to CIND or dementia ($p>0.05$). According to multivariate regression logistic analyses, higher cortisol levels, lower HDL, lower TG, *APOE* $\epsilon 3\epsilon 4$, $\epsilon 4\epsilon 4$ genotypes, civil status: never –married individuals, widows/separated/divorced; and aging were all associated with the risk to develop CIND or dementia. In conclusion, the parameters cortisol, HDL and TG levels, *APOE* genotypes, civil status and aging, are in conjunction, risk factors for CIND or dementia in a differentiated Brazilian population with low educational level.

Key-words: dementia, cognitive impairment no dementia, risk factors, *APOE*.

INTRODUCTION

Population aging is nowadays a global phenomenon (World Health Organization, 2012). One of the consequences of aging is the increase of chronic degenerative diseases, including dementia. The Alzheimer's Disease International/ADI has estimated that the number of people with any kind of dementia in the world will double in 20 years, resulting in 65.7 million people in 2030 and 115.4 million in 2050. Total world's costs with the syndrome in 2010 were US\$ 604 billion, which corresponds to approximately 1% of the world's gross domestic product (GDP).

Dementia is a syndrome characterized by progressive and global decline of cognitive functions, including memory impairment and at least one of the following changes: aphasia, apraxia, agnosia and disturbance in executive functioning (T), causing decline in social and occupational activities. The prevalence of dementia in South America was estimated in 6.2-7.6% for individuals with 75-79 years old; 11.1-14.8%, with 80-84 and 28.1-33.2%, with 85 or more (FERRI *et al.*, 2005).

Alzheimer's disease (AD) is the most frequent age-related neurodegenerative pathology, being responsible for 50-70% of the cases (FRATIGLIONI *et al.*, 1999; TERRY, 2006; CACABELOS, 2008). Besides cognitive changes, the disease is associated with behavioral and psychological symptoms that promote progressive disability and possibly, incapacitation (SERENIKI & VITAL, 2008). The incidence of AD is followed by vascular dementia (VaD) in 30-40% of the cases and mixed dementia, characterized by simultaneous occurrence of both AD and cerebrovascular disease, corresponding to 15-20% of the cases (NETO *et al.*, 2005; CACABELOS, 2008).

There is an intermediate category between normal cognition and dementia in aged people, designed as cognitive impairment no dementia (CIND) (AZEVEDO *et al.*, 2005). CIND is defined as impairments in memory and/or other cognitive domains not sufficiently severe to be classified as dementia. Individuals with this condition can remain stable or return to normal cognition but the majority progress to dementia (GAUTHIER *et al.*, 2006). The term was first described in the Canadian Study of Health and Aging (EBLY *et al.*, 1995) and has been suggested to evaluate cognitive impairment in large cohort studies (MARENGONI *et al.*, 2011). A recent systematic review, including studies from different countries, estimated that the prevalence of

CIND was 5.1%–35.9%, showing increased rates among older people (WARD *et al.*, 2012).

Since individuals with CIND are at increased risk of developing dementia, it is important to investigate and better comprehend the characteristics of both groups and also the risk factors related to dementia, in order to develop strategies to prevent or delay the onset of the syndrome (GRAHAM *et al.*, 1997; DI CARLO *et al.*, 2007).

Many risk factors for dementia and for AD have been related in the literature (WILLIAMS *et al.*, 2010) such as: aging (JORM & JOLLEY 1998; HALL *et al.* 2005), female gender (LAUNER *et al.*, 1999; AZAD *et al.*, 2007; KALARIA *et al.*, 2008), hypertension (SKOOG *et al.*, 1996; VOGEL *et al.*, 2005; SKOOG & GUSTAFSON, 2006), diabetes mellitus (OTT *et al.*, 1999; PEILA *et al.*, 2002; YAMADA *et al.*, 2003), obesity (KIVIPELTO *et al.*, 2005; ROSENGREN *et al.*, 2005; HASSING *et al.*, 2009), low educational level (OTT *et al.*, 1995; CAAMAÑO-ISORNA *et al.*, 2006; MATHURANATH *et al.*, 2010; BICKEL & KURZ, 2009), the allele $\epsilon 4$ of apolipoprotein E gene (*APOE*) (OJOPI *et al.*, 2004; CACABELOS, 2007) and neurosyphilis (for dementia) (VARGAS *et al.*, 2000; TIMMERMANS & CARR, 2004).

The objectives of this study were to evaluate, by comparing healthy brain aging, CIND and dementia groups in a cohort of elderly people, the following parameters: socio-demographic (gender, age, educational level, SES and civil status), clinical (BMI, blood pressure, ABI, diabetes mellitus) and laboratory (lipid profile, cortisol and *APOE* genotype).

MATERIALS AND METHODS

Study design

The *Pietà* study is an epidemiological investigation on successful brain aging in a oldest-old population (≥ 75 years). This population-based study was conducted in Caeté (MG), Brazil. Methods and baseline characteristics of the participants were previously reported in detail elsewhere (CARAMELLI *et al.*, 2011). The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (COEP/UFMG) and all the participants or their legally representatives signed the written informed consent.

Participants, interview and clinical evaluation

In this study, 309 patients were included: 158 cognitively healthy controls (G1), 92 individuals with CIND (G2) and 59 with dementia (G3). Age, sex, educational level, SES, civil status, the use of medication and self-reported diabetes mellitus were informed by the patients or their representatives during interview. BMI was calculated after assessment of height and weight.

Participants went through comprehensive clinical and neurological examination, including cognitive and functional assessments. The ones with suspected cognitive impairment and a subset of cognitively healthy individuals were referred to complementary neuropsychological and functional evaluations (CARAMELLI *et al.*, 2011). Controls, CIND and dementia were defined according to standard diagnostic criteria (DSM-III; GRAHAM *et al.*, 1997).

Blood pressure and ABI were determined during clinical evaluation. All participants in use of statins or other hypolipidemic drugs were excluded. Hypertension was defined by systolic blood pressure (SBP) of 140 mmHg and/or a diastolic blood pressure (DBP) of 90 mmHg or patients in use of anti-hypertensive medication.

ABI was calculated by the ratio between two systolic blood pressures: the ankle's and the brachial's (systemic's). Values lower than 1.0 indicated arterial stenosis and peripheral artery occlusive disease (PAOD). Values higher than 1.2 suggest a possible arterial calcification.

Laboratory measurements

All the participants of the study were invited to provide a blood sample for laboratory tests, including lipid profile: total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (VLDL); cortisol and *APOE* genotyping. Blood samples were collected in the morning after an overnight fast. Lipid profile was determined by enzymatic method using Labtest[®] kit, according to the manufacturer's protocol and analyzed in Super Class – Labtest[®] equipment. Cortisol levels were determined by chemiluminescence using DPC Bayer[®] kit, according to the manufacturer's protocol and analysed in Advia Centaur[®] equipment.

Genomic DNA for *APOE* genotyping was extracted from total blood samples in EDTA. DNA samples were then amplified by polymerase chain reaction (PCR),

followed by digestion with *HhaI* and restriction fragment length polymorphism analysis, as previously described by Hixson & Vernier (1990). *APOE* genotypes were analyzed blinded to clinical diagnosis.

Statistical analysis

Analyses were performed with SPSS package (version 13.0 for Windows; Chicago, Illinois, USA). Normal distribution of data was checked by Shapiro Wilk test. Lipid profile (except LDL that was estimated by ANOVA and LSD tests), age and BMI were analyzed by Kruskal-Wallis test with Bonferroni correction. Socio-demographic, clinical and laboratory parameters were analyzed by asymptotic Pearson chi-square test with residuals test. A forward stepwise multivariate logistic regression analysis was used to identify the independent predictors of dementia and CIND among the variables with a p -value <0.2 in the univariate analysis. Hosmer-Lemeshow Test was applied to evaluate the adequacy of the multivariate model. Hardy-Weinberg equilibrium, allelic and genotypic frequencies for the *APOE* gene were evaluated by Genepop program version 4.0.10 (genepop.curtin.edu.au). Level of statistical significance was considered a p -value less than 0.05.

RESULTS

Socio-demographic parameters

From the 309 individuals that participated of the *Pietà* Study, 120 (38.8%) were male and 189 (61.2%) were female. When analyzing gender by group, there was no difference (Table 1).

Median of age (years) was significantly different amongst the groups ($p=0.009$): 78.0 (Interquartile range - IQ 5.0) for G1, 80.0 (IQ 6.0) for G2 and 82.0 (IQ 7.0) for G3. When analyzing groups in pairs, difference was observed between G1 x G2 ($p=0.009$) and G1 x G3 ($p<0.001$), but not between G2 x G3 ($p=0.062$). When the variable age was classified in two categories, according to the median of the participants (79 years), differences were observed amongst the groups ($p=0.012$). Individuals aged 79 years or less were more frequent in G1 and less frequent in G3. The opposite was observed for subjects aged more than 79 years (Table 1). Neither educational level nor SES were significantly different ($p=0.727$ and $p=0.410$, respectively). However the civil status was significantly different ($p=0.035$), showing that never-married were less frequent in G1 and more frequent in G3 (Table 1).

Clinical evaluation

BMI (kg/m^2) was considered in the three groups and the following medians were observed: 26.02 (IQ 5.77) for G1; 24.36 (IQ 6.52) for G2 and 25.15 (IQ 9.00) for G3. BMI was also categorized: less than $25.0\text{kg}/\text{m}^2$ (underweight or normal weight) and equal or more than $25.0\text{kg}/\text{m}^2$ (overweight or obese) (Table 2). Neither of the two analyses showed differences amongst the groups ($p=0.056$ and $p=0.053$, respectively).

Regarding ABI, calcification was less frequent in G2 and more frequent in G3. In addition, PAOD was less frequent in G1 and more frequent in G2 ($p=0.013$).

General Laboratory parameters

***APOE* gene**

Results of allelic and genotypic frequencies for *APOE* are shown in Table 3. All the groups were in Hardy-Weinberg equilibrium ($p=0.878$ for G1; $p=0.489$ for G2 and $p=0.143$ for G3).

The elderly carrying the $\epsilon 4$ allele had an increased risk for presenting dementia, as compared to control group (OR 2.64 CI 95% 1.53-4.56 $p<0.001$) or those developing CIND (OR 2.22 CI 95% 1.23-4.13 $p=0.004$). No significant OR values were detected by comparing frequencies for $\epsilon 4$ between CIND and control groups ($p=0.549$).

When the genotypes were grouped in four categories (Table 4) according to the risk of developing AD [$\epsilon 2\epsilon 4$ – neutral (A1); $\epsilon 2\epsilon 2$ or $\epsilon 2\epsilon 3$ (A2) – protection; $\epsilon 3\epsilon 3$ (A3) – reference; $\epsilon 3\epsilon 4$ or $\epsilon 4\epsilon 4$ (A4) – risk], significant associations were observed ($p=0.025$). A3 was less frequent in G3 and A4 was less frequent in G1 and more frequent in G3.

Lipid profile

Any of the parameters related to the lipid profile showed statistical significance ($p>0.05$) (Table 5). However, when the lipid profile was analyzed according to the *APOE* genotype (Table 6), LDL was significantly different ($p=0.006$) between groups A2 x A3 ($p=0.003$) and between A2 x A4 ($p=0.005$).

Multivariate Model

In our previous study, we showed that cortisol levels are higher in dementia and CIND group, when compared to controls (LARA *et al.*, submitted). In this study, cortisol levels were analyzed in a multivariate model. Higher cortisol levels (> 75th percentile of control group: 15,56µg/dL), as well as lower HDL (<40.0 mg/dL) and TG (<200.0 mg/dL), ε3ε4/ε4ε4 APOE genotypes, aging and civil status: never-married or widows/separated/divorced, were pointed out as independent predictors of CIND and dementia (Table 7).

DISCUSSION

This study evaluated several risk factors for CIND and dementia in a specific elderly group from a small country city in Brazil, with the same genetic background.

Regarding the gender, no significant difference was observed between the groups, in agreement with *The Rotterdam Study* and with *The Gothenburg H-70 Study* (RUITENBERG *et al.*, 2001). However, some studies relate that women particularly in more advanced ages have a higher risk of developing dementia or AD than men (LAUNER *et al.*, 1999; AZAD *et al.*, 2007; KALARIA *et al.*, 2008). Potential explanations for that include the intense decrease of estrogen in the menopause, which would higher the vulnerability of the central nervous system (CNS) or due to higher rates of vascular risk factors and more alterations in the cerebral white matter, as compared to men with the same age (MULLER, 2001; AZAD *et al.*, 2007).

Aging is the most important risk factor of AD (AZAD *et al.*, 2007). Therefore, as expected, the median age of the three groups was lower in control, intermediate in CIND and higher in dementia as also reported by others (JORM & JOLLEY, 1998; HALL *et al.*, 2005; PRINCE, 2007). These differences may not conclude if dementia could be considered a risk factor associated with aging or the aging process itself (HALL *et al.*, 2005).

The majority participants of our study have low educational level and approximately one-fourth of them are illiterates (data not shown). This condition could explain why we did not observe an association between level of education and dementia, in agreement to previous reports (COBB *et al.*, 1995; DIMITROV *et al.* 2011). However, some studies have shown association between lower education level and a higher risk to develop dementia or AD (OTT *et al.*, 1995; CAAMAÑO-ISORNA *et al.*, 2006; MATHURANATH *et al.*, 2010; BICKEL & KURZ, 2009). The

main hypothesis to explain this association is the cognitive reserve: the brain of individuals with more years of school and more occupational demand has better capacity of adaptation, compensating the damage caused by the disease (STERN, 2006).

The association between lower SES and dementia is still an inconclusive concept (KARP *et al.*, 2004; GOLDBOURT *et al.*, 2007; DEL SER *et al.*, 1999; MARENGONI *et al.*, 2011) and it was not observed in the present study. This could be linked to the fact that the majority of the individuals in this cohort also have lower educational level, worst access to health services, higher exposition to environmental toxins and an unhealthier style of life, contributing to dementia development. Consequently, more studies are necessary to evaluate this possible relationship.

Our results showed that there's an association between civil status and dementia. Never-married individuals were less frequent in the healthy group and more frequent in the dementia group. Married couples could benefit of economical welfare, a healthier lifestyle, more satisfaction with life, happiness, social support and a lower risk of depression, stress and suicide, as compared with never-married people (UMBERSON, 1992; HOLT-LUNSTAD, 2008; JOHNSTON *et al.*, 2009). The *Kungsholmen Project* showed that never-married individuals that also live alone had almost twice the risk to develop dementia, in comparison to married individuals living with the partner (FRATIGLIONI *et al.*, 2000). However, it also seems important to evaluate the satisfaction and support associated with marriage, factors that many times are not considered (HOLT-LUNSTAD *et al.*, 2008). Therefore, further studies are needed to better and specifically understand this issue.

BMI equal or more than 25.0 kg/m² was more frequent in healthy individuals and less frequent in the ones with dementia but there wasn't a significant difference between the groups. In spite of the fact that obesity has been related to a higher risk of dementia in middle age (KIVIPELTO *et al.*, 2005; ROSENGREN *et al.*, 2005; HASSING *et al.*, 2009), some studies in late-life have shown that obesity decreased the risk of dementia, what is called "the obesity paradox" (ATTI *et al.*, 2008; FITZPATRICK *et al.*, 2009). Fitzpatrick *et al.* (2009) showed that in late-life individuals with BMI less than 20kg/m² had a higher risk to develop dementia, while the ones with BMI more than 25 kg/m² had a lower risk, in comparison to individuals with BMI between 20-25 kg/m². Another hypothesis to explain these results, refers to fact that feeding of patients with dementia is impaired due to their physical limitations,

leading to a biased evaluation and a higher proportion of dementia subjects with low BMI.

Hypertension is associated with cerebral atrophy, artery infarcts and lesions in the white matter and could also alter self-regulation of brain's blood flow, contribute to the development of atherosclerosis, hyalinosis, endothelial dysfunction and cellular permeability in the brain. These processes would contribute to AD pathogenesis and its clinical expression (LAUNER *et al.*, 2000). We didn't find association between blood pressure and dementia. The association between these variables is controversial, since it seems to depend on the period of life that the hypertension occurred. In a meta-analysis of longitudinal studies that included 7270 hypertensive individuals (SBP \geq 160mmHg and/or DBP \geq 90mmHg) and 8022 normotensive, there wasn't a significant association with blood pressure and incidence of AD (GUAN *et al.*, 2011).

The ABI is an independent risk factor for cardiovascular disease (AL-QAISI *et al.*, 2009). In our study we observed a significant association between ABI and the groups. PAOD was less frequent in controls and more frequent in the group with CIND. This condition indicates that atherosclerotic events are involved in CIND etiology and that ABI could be a marker to evaluate the CIND risk. A systematic review including 12 studies showed that all of them except one reported a significant association between low ABI ($<$ 0.9) and cognitive decline, dementia or AD (GUERCHET *et al.*, 2011). Also, calcification, regularly associated to diabetes, was more frequent in dementia group and less frequent in individuals with CIND. Although no difference was observed regarding diabetes and the groups, this result suggests that hyperglycemia could be an initial event in dementia when compared to CIND.

Some studies showed an association between diabetes and dementia or AD in middle age or in late-life, since multiples processes and comorbidities could interact synergically to promote cognitive decline and dementia in diabetic individuals such as: hyperglycemia, micro and macrovascular disease, hyperinsulinemia, hypertension, depression and inflammatory processes (OTT *et al.*, 1999; PEILA *et al.*, 2002; YAMADA *et al.*, 2003; CUKIERMAN *et al.*, 2005). Biessels *et al.* (2006) showed that in the majority of the longitudinal studies that evaluated dementia or AD and diabetes in late-life ($>$ 65 years old), the incidence of dementia and AD were higher in 50-100% in individuals with diabetes. Our results may be biased by the fact that the disease was reported by the patient itself or by his representative. However

they are in accordance with other studies (CURB *et al.*, 1999; MACKNIGHT *et al.*, 2002)

The allele $\epsilon 4$ of the *APOE* gene has been considered an independent risk factor for AD, mainly in the sporadic form of the disease (BETTENS *et al.*, 2010; BEKRIS *et al.*, 2010). Independently from the ethnic group, allele $\epsilon 4$ is more frequently found in patients with AD compared to controls and has been associated with a higher risk of the disease, with a younger age for the symptoms and with a greater cognitive decline (DURON & HANON, 2008; BEKRIS *et al.*, 2010).

We found a higher frequency of the allele $\epsilon 4$ (28.8%) in the individuals with dementia as compared to the other groups, which indicate that the allele $\epsilon 4$ is associated with dementia in Brazilian subjects. Also 49.1% of the population with dementia was carrier of the allele $\epsilon 4$ and 8.5% was homozygote for it. These results are in accordance with the systematic review of WARD *et al.*, 2012, who found a prevalence of 51.3% of patients with AD $\epsilon 4/-$ (IC 95% 44.7-57.9) and of 11.1% of patients $\epsilon 4\epsilon 4$ (IC 95% 6.3-15.9) in South America.

Some studies suggest a protective role of $\epsilon 2$ allele of the *APOE* gene (FARRER *et al.*, 1997; ANDRADE *et al.*, 2000). Our results showed that the allele $\epsilon 2$ was more frequent in controls, however this association was not significant.

None of the parameters of lipid profile (TC, TG, HDL, LDL and VLDL) showed an association with dementia, in agreement with Caramelli *et al.* (1999), Reitz *et al.* (2004) and Mielke *et al.* (2005). However, other studies observed lower levels of TC (KUUSISTO *et al.*, 1997; SIEST *et al.*, 2000; REITZ *et al.*, 2004; MIELKE *et al.*, 2005; ZULIANI *et al.*, 2010), higher levels of LDL (KUO *et al.*, 1998; LESSER *et al.*, 2001), lower levels of TG (SIEST *et al.*, 2000) and lower levels of HDL (KUO *et al.*, 1998; BONAREK *et al.*, 2000; VAN EXEL *et al.*, 2002; ZULIANI *et al.*, 2010) either in patients with dementia or AD. This last finding is associated with atherosclerosis, stroke and with an inflammatory state, which are all related to dementia (ZULIANI *et al.*, 2010).

Regarding the lipid profile and the *APOE* genotypes, the only parameter that showed a significant association was LDL. Lower levels were observed in individuals presenting $\epsilon 2\epsilon 2$ or $\epsilon 2\epsilon 3$ compared to the ones that were $\epsilon 3\epsilon 3$ or $\epsilon 4$ carriers. Notkola *et al.* (1998) and Jasinska-Myga *et al.* (2007) also observed higher levels of LDL among $\epsilon 4$ carriers and Barbagallo *et al.* (2001) showed lower levels among $\epsilon 2$ carriers.

These results could be explained by the fact that *APOE* isoforms show different affinity for LDL receptors (LDL-R): E2 has low affinity while E3 and E4, high (SIEST *et al.*, 1995). Therefore, in ϵ 2 carriers, there is an accumulation of remnant chylomicrons and VLDL and decreased cellular cholesterol influx which leads to up-regulation of LDL-R and lower levels of LDL (MIHANE *et al.*, 2007). On the other hand, in ϵ 4 carriers VLDL and chylomicrons are rapidly removed from plasma, leading to a down-regulation of hepatic LDL-R, resulting in higher levels of LDL-c (GREENOW *et al.*, 2005).

In conclusion and according to the multivariate regression logistic analyses, the parameters cortisol, HDL and TG levels, *APOE* genotypes, civil status and aging, are in conjunction, risk factors for CIND or dementia in a differentiated, with low educational level Brazilian population. These findings constitute additional evidence for the multifactorial characteristic of CIND and dementia, which should be investigated in elder people in order to evaluate the risk to develop these diseases and for adoption of actions to prevent them.

Acknowledgements: Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERENCES

World Health Organization. Global brief for World Health Day 2012. (<http://www.who.int/world-health-day/2012/en/index.html>).

Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2010 - The global economic impact of dementia. New York, 2010. (http://www.alz.org/documents/national/World_Alzheimer_Report_2010.pdf).

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.

Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al; Alzheimer's Disease International. Lancet 2005;366(9503):2112-7.

Fratiglioni L, De Ronchi D, Aguero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. Drugs Aging 1999;15(5):365-375.

Terry, R. D. Alzheimer's disease and the aging brain. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2006;19:125-128.

Cacabelos, R. Pharmacogenomics in Alzheimer's disease. *Methods Mol Biol* 2008;448:213-357.

Sereniki A, Vital MABF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev psiquiatr Rio Gd Sul* 2008;30(1):1-17.

Neto JG, Tamelini MG, Forlenza OV. Diagnóstico diferencial das demências. *Rev Psiq Clín* 2005;32(3):119-130.

Azevedo D, Bottino CMC, Tatsch M, et al. Espectroscopia de prótons da doença de Alzheimer e no comprometimento cognitivo sem demência. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(4):1021-1027.

Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. *Mild cognitive impairment. Lancet* 2006;367(9518):1262-70.

Ebly EM, Hogan DB, Parhad IM. Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Arch Neurol* 1995;52(6):612-9.

Marengoni A, Fratiglioni L, Bandinelli S, Ferrucci L. Socioeconomic status during lifetime and cognitive impairment no dementia in late life: the population-based aging in the Chianti Area (InCHIANTI) Study. *J Alzheimers Dis* 2011;24(3):559-68.

Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement* 2012;8(1):14-21.

Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997;349(9068):1793-6.

Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology* 2007;68(22):1909-16.

Williams JW, Plassman BL, Burke J, Benjamin S. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2010;193:1-727.

Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 1998;51(3):728-33.

Hall CB, Verghese J, Sliwinski M, et al. Dementia incidence may increase more slowly after age 90: results from the Bronx Aging Study. *Neurology*. 2005;65(6):882-6, 2005.

Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology* 1999;52(1):78-84.

Azad NA, Al Bugami M, Loy-English I. Gender differences in dementia risk factors. *Gend Med* 2007;4(2):120-9.

Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, et al. World Federation of Neurology Dementia Research Group. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol* 2008;7(9):812-26.

Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347(9009):1141-5.

Vogel T, Verreault R, Kaltenbach G, Berthel M. Hypertension and Alzheimer's disease. *Presse Med* 2005;34(11):809-12.

Skoog I, Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2006;28(6):605-11.

Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999;53(9):1937-42.

Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 Diabetes, APOE Gene, and the Risk for Dementia and Related Pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2002; 51(4):256-62.

Yamada M, Kasagi F, Sasaki H. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:410-14.

Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005;62(10):1556-60.

Rosengren A, Skoog I, Gustafson D, Wilhelmsen L. Body mass index, other cardiovascular risk factors, and hospitalization for dementia. *Arch Intern Med* 2005;165(3):321-6.

Hassing LB, Dahl AK, Thorvaldsson V, et al. Overweight in midlife and risk of dementia: a 40-year follow-up study. *Int J Obes (Lond)* 2009;33(8):893-8.

Ott A, Breteler MM, Van Harskamp F, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ* 1995;310(6985):970-3.

Caamaño-Isorna F, Corral M, Montes-Martínez A, Takkouche B. Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology* 2006;26(4):226-32.

Mathuranath PS, Cherian PJ, Mathew R, et al. Dementia in Kerala, South India: prevalence and influence of age, education and gender. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25(3):290-7.

Bickel H, Kurz A. Education, occupation, and dementia: the Bavarian school sisters study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27(6):548-56.

Ojopi EPB, Bertoncini AB, Dias Neto E. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. *Rev Psiqu Clín.* 2004;31:26-33.

Cacabelos R. Donepezil in Alzheimer's disease: from conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3(3):303-333.

Vargas AP, Carod-Artal FJ, Del Negro MC, Rodrigues MPC. Demência por neurosífilis evolução clínica e neuropsicológica de um paciente. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58(2-B):578-582.

Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(12):1727-30.

Caramelli P, Barbosa MT, Sakurai E, et al. Pietà Study Group. The Pietà study: epidemiological investigation on successful brain aging in Caeté (MG), Brazil. Methods and baseline cohort characteristics. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(4):579-84.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.

Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997;349(9068):1793-6.

Ruitenberg A, Skoog I, Ott A. et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12(1):33-9.

Müller EE. Steroids, cognitive processes and aging. *Recenti Prog Med* 2001;92(5):362-72.

Prince M. Epidemiology of Dementia. *Psychiatry* 2007;6(12):488-90.

Cobb JL, Wolf PA, Au R, et al. The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology* 1995;45(9):1707-12.

Dimitrov I, Deleva N, Ivanov B, Klissarova A. Education Level Does Not Affect Prevalence of Dementia in a Bulgarian Population. *The Internet Journal of Neurology* 2011;13(2).

Stern Y. Cognitive Reserve and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:112-117.

Karp A, Kåreholt I, Qiu C, et al. Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 2004;159(2):175-83.

Goldbourt U, Schnaider-Beerli M, Davidson M. Socioeconomic status in relationship to death of vascular disease and late-life dementia. *J Neurol Sci* 2007;257(1-2):177-81.

Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Munoz DG. An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia. *Brain* 1999;122(Pt 12):2309-19.

Umberson D. Gender, marital status and the social control of health behavior. *Soc Sci Med*. 1992;34(8):907-17.

Holt-Lunstad J, Birmingham W, Jones BQ. Is there something unique about marriage? The relative impact of marital status, relationship quality, and network social support on ambulatory blood pressure and mental health. *Ann Behav Med* 2008;35(2):239-44.

Johnston AK, Pirkis JE, Burgess PM. Suicidal thoughts and behaviours among Australian adults: findings from the 2007 National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43(7):635-43.

Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, et al. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000; 355(9212):1315-9.

Atti AR, Palmer K, Volpato S, et al. Late-life body mass index and dementia incidence: nine-year follow-up data from the Kungsholmen Project. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(1):111-6.

Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol* 2009;66(3):336-42.

Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2000;21(1):49-55.

Guan JW, Huang CQ, Li YH, et al. No association between hypertension and risk for Alzheimer's disease: a meta-analysis of longitudinal studies. *J Alzheimers Dis*. 2011;27(4):799-807.

Al-Qaisi M, Nott DM, King DH, Kaddoura S. Ankle brachial pressure index (ABPI): An update for practitioners. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:833-41.

Guerchet M, Aboyans V, Nubukpo P, et al. Ankle-brachial index as a marker of cognitive impairment and dementia in general population. A systematic review. *Atherosclerosis*, 2011;216(2):251-7.

Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48:2460–2469.

Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5(1):64-74.

Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology* 1999;52(5):971-5.

MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14(2):77-83.

Bettens K, Sleegers K, van Broeckhoven, C. Current status on Alzheimer disease molecular genetics: from past, to present, to future. *Hum Mol Genet* 2010;19(R1):R4-R11.

Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of AD. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010;23(4):213-227.

Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(2):363-381.

Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. *JAMA* 1997;278(16):1349-1356.

Andrade FM de, Larrandaburu M, Callegari-Jacques, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with plasma lipids and Alzheimer's disease in a Southern Brazilian population. *Braz J Med Biol Res* 2000;33(5):529-537.

Caramelli P, Nitrini R, Maranhão R, et al. Increased apolipoprotein B serum concentration in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1999;(100):61-63.

Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2004;61(5):705-14.

Mielke MM, Zandi PP, Sjögren M, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology* 2005;64(10):1689-95.

Kuusisto J, Koivisto K, Mykkänen L, et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. *BMJ* 1997;315(7115):1045-9.

Siest G, Bertrand P, Qin B, et al. Apolipoprotein E polymorphism and serum concentration in Alzheimer's disease in nine European centres: the ApoEurope study. ApoEurope group. *Clin Chem Lab Med* 2000;38(8):721-30.

Zuliani G, Cavalieri M, Galvani M, et al. Relationship between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and dementia in the elderly. The InChianti study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65(5):559-64.

Lesser G, Kandiah K, Libow LS, et al. Elevated serum total and LDL cholesterol in very old patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12(2):138-45.

Kuo YM, Emmerling MR, Bisgaier CL, et al. Elevated low-density lipoprotein in Alzheimer's disease correlates with brain abeta 1-42 levels. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;252(3):711-5.

Bonarek M, Barberger-Gateau P, Letenneur L, et al. Relationships between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia: a cross-sectional analysis from the PAQUID study. *Neuroepidemiology* 2000;19(3):141-8.

van Exel E, de Craen AJ, Gussekloo J, et al. Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old. *Ann Neurol* 2002;51(6):716-21.

Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998;17(1):14-20.

Jasinska-Myga B, Opala G, Goetz C. et al. Apolipoprotein E gene polymorphism, total plasma cholesterol level and Parkinson disease dementia. *Arch Neurol* 2007;64:261-265.

Minihane AM, Jofre-Monseny L, Olano-Martin E, Rimbach G. ApoE genotype, cardiovascular risk and responsiveness to dietary fat manipulation. *Proc Nutr Soc* 2007;66(2):183-97.

Greenow K, Pearce NJ, Ramji DP. The key role of apolipoprotein E in atherosclerosis. *J Mol Med (Berl)* 2005;83(5):329-42.

Table 1 – Socio – demographic parameters of the population (n=309) by group

Variables	Categories	Control (G1) n=158 (%)	CIND (G2) n=92 (%)	Dementia (G3) n=59 (%)	n Total (100%)	p-value
Gender	Male	64 (53.3)	33 (27.5)	23 (19.2)	120	0.768
	Female	94 (49.7)	59 (31.2)	36 (19.0)	189	
Age	≤ 79 years	96 (58.9)**	43 (26.4)	24 (14.7)*	163	0.012
	> 79 years	62 (42.5)*	49 (33.6)	35 (24.0)**	146	
Educational level	0-3 years	105 (52.5)	55 (27.5)	40 (20.0)	200	0.727
	4-6 years	41 (48.8)	28 (33.3)	15 (17.9)	84	
	> 6 years	12 (50.0)	9 (37.5)	3 (12.5)	24	
Socio-economic status	High (A-B)	18 (64.3)	7 (25.0)	3 (10.7)	28	0.410
	Low (C-E)	131 (51.2)	83 (32.4)	42 (16.4)	256	
Civil status	Never-married	8 (32.0)*	7 (28.0)	10 (40.0)**	25	0.035
	Married/living with someone	79 (57.2)	37 (26.8)	22 (15.9)	138	
	Widow/separated/divorced	71 (48.6)	48 (32.9)	27 (18.5)	146	

Asymptotic Pearson chi square test

Significant by residuals test: * less frequent; ** more frequent.

Table 2 – Clinical parameters of the population (n=309) by group

Variables	Categories	Control (G1) n=158 (%)	CIND (G2) n=92 (%)	Dementia (G3) n=59 (%)	n Total (100%)	p-value
BMI	< 25.0	54 (44.6)	46 (38.0)	21 (17.4)	121	0.053
	≥ 25.0	83 (58.9)	36 (25.5)	22 (15.6)	141	
Blood Pressure	Normotensive	7 (31.8)	9 (40.9)	6 (27.3)	22	0.174
	Hypertensive	147 (52.5)	81 (28.9)	52 (18.6)	280	
ABI	Calcification (>1,2)	14 (58.3)	3 (12.5)*	7 (29.2)**	24	0.013
	Normal (1,0 – 1,2)	76 (58.9)	39 (30.2)	14 (10.9)	129	
	PAOD (<1,0)	35 (42.7)*	34 (41.5)**	13 (15.9)	82	
Diabetes	No	128 (51.4)	79 (31.7)	42 (16.9)	249	0.095
	Yes	29 (52.7)	11 (20.0)	15 (27.3)	55	

Asymptotic Pearson chi square test

Significant by residuals test: * less frequent; ** more frequent.

Table 3 – Allelic and genotypic frequencies of APOE

APOE		Control - G1	CIND - G2	Dementia - G3	TOTAL
Allele	ε2	40 (0.127)	19 (0.103)	10 (0.085)	69 (0.112)
	ε3	234 (0.741)	137 (0.745)	74 (0.627)	445 (0.720)
	ε4	42 (0.133)	28 (0.152)	34 (0.288)	104 (0.168)
TOTAL		316	184	118	618
Genotype	ε2ε2	2 (0.013)	2 (0.022)	2 (0.034)	6 (0.019)
	ε2ε3	29 (0.183)	12 (0.130)	4 (0.068)	45 (0.146)
	ε3ε3	87 (0.551)	51 (0.554)	24 (0.407)	162 (0.524)
	ε2ε4	7 (0.044)	3 (0.033)	2 (0.034)	12 (0.039)
	ε3ε4	31 (0.196)	23 (0.250)	22 (0.373)	76 (0.246)
	ε4ε4	2 (0.013)	1 (0.011)	5 (0.085)	8 (0.026)
TOTAL		158	92	59	309

Frequencies by Genepop program

Table 4 – Frequencies of the APOE genotypes grouped

	Group/ Genotype	Control (G1) (%)	CIND (G2) (%)	Dementia (G3) (%)	Total
n	ε2ε4	7	3	2	12
% APOE	(A1)	(58.3)	(25.0)	(16.7)	(100.0)
% Group		(4.4)	(3.3)	(3.4)	(3.9)
n	ε2ε2, ε2ε3	31	14	6	51
% APOE	(A2)	(60.8)	(27.5)	(11.8)	(100.0)
% Group		(19.6)	(15.2)	(10.2)	(16.5)
n	ε3ε3	87	51	24*	162
% APOE	(A3)	(53.7)	(31.5)	(14.8)	(100.0)
% Group		(55.1)	(55.4)	(40.7)	(52.4)
n	ε3ε4, ε4ε4	33*	24	27**	84
% APOE	A4	(39.3)	(28.6)	(32.1)	(100.0)
% Group		(20.9)	(26.1)	(45.8)	(27.2)
n		158	92	59	309
% APOE	Total	(51.1)	(29.8)	(19.1)	(100.0)
% Group		(100.0)	(100.0)	(100.0)	(100.0)

Asymptotic Pearson chi square test

Significant by residuals test: * less frequent; ** more frequent.

Table 5 – Lipid profile by group

Variables/Groups	Control (G1)	CIND (G2)	Dementia (G3)	p-value
TC (mg/dL)	211.0 (55.0)	216.0 (52.0)	200.0 (48.0)	0.099
TG (mg/dL)	115.0 (81.0)	111.0 (72.0)	118.0 (74.0)	0.812
VLDL-c (mg/dL)	23.0 (17.0)	22.0 (15.0)	24.0 (15.0)	0.665
LDL-c (mg/dL)	132.5 ± 36.0	138.2 ± 33.9	126.1 ± 36.2	0.141
HDL-c (mg/dL)	52.0 (15.0)	52.0 (21.0)	50.0 (23.0)	0.824

Kruskal-Wallis test

* ANOVA test

Table 6 – Lipid profile according to APOE genotypes

Variables/Groups	ε2ε4 (A1)	ε2ε2, ε2ε3 (A2)	ε3ε3 (A3)	ε3ε4, ε4ε4 (A4)	p-value
TG (mg/dL)	126.0 (94.0)	115.0 (80.0)	113.0 (67.0)	112.0 (86.0)	0.993
TC (mg/dL)	191.5 (60.0)	199.0 (56.0)	216.0 (51.0)	213.5 (59.0)	0.062
VLDL-c (mg/dL)	25.0 (18.0)	23.0 (16.0)	22.5 (13.0)	22.0 (17.0)	0.996
LDL-c (mg/dL)	114.4 ± 26.7	119.1 ± 33.2	136.3 ± 35.3	137.3 ± 36.0	0.006 0.003 ^a 0.005 ^b
HDL-c (mg/dL)	54.0 (17.0)	56.0 (18.0)	50.0 (18.0)	49.5 (19.0)	0.443

Kruskal-Wallis test

LSD test: ^a A2 x A3; ^b A2 x A4.

* ANOVA test

Table 7 - Multivariate Model of Independent Predictors of CIND and Dementia

Variables	Categories	OR	CI 95% OR	p-value
Cortisol	High	1.81	1.05-3.12	0.032
HDL	Low	2.70	1.16-6.25	0.021
TG	Low	2.56	1.10-5.88	0.028
APOE	ε2ε2, ε2ε3	0.67	0.33-1.36	0.267
	ε2ε4	1.75	0.46-6.72	0.414
	ε3ε4, ε4ε4	2.08	1.14-3.78	0.017
Civil Status	Never-married	3.59	1.30-9.90	0.014
	Widows/separated/ divorced	1.76	1.03-3.00	0.037
Age	Older	1.90	1.14-3.16	0.014

Hosmer Lemeshow Test (p>0.05)

5 DISCUSSÃO

Poucos estudos epidemiológicos com enfoque em demência foram realizados na população brasileira idosa. Entre eles, destacam-se o de Catanduva - SP (HERRERA *et al.*, 2002) e o de Ribeirão Preto - SP (LOPES *et al.*, 2012), recém publicado. No primeiro, em que foram avaliados 1656 idosos com idade igual ou superior a 65 anos, foi observada uma prevalência de 7,1% de demência. Já no segundo, foram examinados 1145 indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, sendo que 5,9% tinham demência. Em ambos, a DA foi responsável por pelo menos 55% dos casos.

No presente trabalho, foi encontrada uma prevalência de 19,1% dessa síndrome, frequência superior a dos dois outros trabalhos citados. Isso se deve, muito provavelmente, ao fato de os participantes selecionados no *Pietà* serem mais velhos. Como foi mencionado, a idade é o principal fator de risco para a DA esporádica (AZAD *et al.*, 2007). Essa relação pôde ser observada nos resultados aqui encontrados: a mediana de idade foi maior no grupo com demência, seguido do grupo com CCND e do grupo controle, sendo que o risco de comprometimento cognitivo/demência para os idosos com idade igual ou superior a 79 anos foi quase duas vezes maior do que o do grupo com idade inferior a 79 anos.

Alguns estudos relatam um risco aumentado de demência para as mulheres, o que seria explicado pelo fato de elas apresentarem mais fatores de risco vascular do que os homens (AZAD *et al.*, 2007) ou pela diminuição dos níveis de estrógenos na menopausa, o que aumentaria a vulnerabilidade do SNC ao processo de neurodegeneração (MULLER, 2001). Outra possibilidade é o fato de as mulheres terem uma expectativa de vida maior; por isso, haveria mais idosas com a síndrome (LAUNER *et al.*, 2007). Essa associação, porém, não foi observada neste trabalho.

Por outro lado, a genotipagem do gene *APOE* revelou que o alelo $\epsilon 4$ e os genótipos $\epsilon 3\epsilon 4$ e $\epsilon 4\epsilon 4$ estão associados à demência na população estudada. O risco de os idosos carreadores do $\epsilon 4$ desenvolverem demência em relação aos outros dois grupos alélicos foi superior a duas vezes. Como há relatos na literatura de que $\epsilon 2$ e $\epsilon 4$ exercem efeitos opostos em relação à DA, sendo o $\epsilon 2$ protetor e o $\epsilon 4$ fator de risco (ANDRADE *et al.*, 2000), na análise genotípica, decidiu-se avaliar, isoladamente, os indivíduos com o genótipo $\epsilon 2\epsilon 4$, que correspondiam a apenas 3,9% dos participantes. O alelo $\epsilon 2$ foi mais frequente nos indivíduos do grupo controle, mas não houve diferença significativa entre os grupos.

Segundo publicação que compilou 25 revisões sistemáticas e 250 estudos sobre diversos fatores de risco para DA e para declínio cognitivo (WILLIAMS *et al.*, 2010), entre os dez genes que apresentaram maior associação à DA, a *APOE* (alelo $\epsilon 4$) mostrou o maior e mais consistente risco para a doença (OR 3,68 95% IC 3,3-4,1). Logo, acredita-se que esse seja, de fato, o único gene considerado como fator de risco independente para a doença. A inclusão da genotipagem dos polimorfismos do gene *APOE* na avaliação dos fatores de risco genéticos para DA/demência em idosos é, pois, de suma importância. Além do mais, apesar de muitas hipóteses terem sido formuladas sobre o papel desse gene no transporte do colesterol no SNC e o seu envolvimento na patogênese da doença, maiores investigações são necessárias para compreender como os polimorfismos podem modificar a interação da apolipoproteína E com outros fatores envolvidos no desenvolvimento da demência.

Um dos principais resultados obtidos neste estudo foi a associação dos níveis de cortisol ao comprometimento cognitivo e à demência (LIND *et al.*, 2007; ARSENAULT-LAPIERRE *et al.*, 2010). Pelo que se sabe, é a primeira vez que níveis de cortisol são descritos em indivíduos com CCND. Existem duas hipóteses que explicariam esses resultados: na primeira, sugere-se que o dano hipocampal, devido à progressão da demência, aumente os níveis de cortisol em função da perda da inibição do eixo HPA pelo hipocampo. Dessa forma, a elevação nos níveis do hormônio seria consequência do dano hipocampal (JACOBSON & SAPOLSKY, 1991; CSERNANSKY *et al.*, 2006). Na segunda, uma elevação crônica prévia dos níveis de cortisol poderia contribuir para o dano hipocampal e possivelmente iniciar CCND. Consequentemente, a elevação nos níveis do hormônio seria causa do dano hipocampal (LUPIEN *et al.*, 1998; KUNINGAS *et al.*, 2007; GIL-BEA *et al.*, 2010). Portanto, a elevação do cortisol pode ser tanto causa quanto consequência do dano no hipocampo, o que abre novas perspectivas para que estudos prospectivos futuros tentem responder a essa questão, que continua sendo debatida na literatura.

Há dados, em estudos anteriores, mostrando que sentir-se solitário, estar insatisfeito e/ou ter poucos contatos no meio social podem aumentar o risco para a doença (WILLIAMS *et al.*, 2010). No presente trabalho, foi observada uma associação entre o estado civil e a demência, de modo que os solteiros foram mais frequentes no grupo com a síndrome e menos frequentes no grupo saudável. Além disso, o risco de esses indivíduos, bem como daqueles que estavam

separados/divorciados/viúvos, ter comprometimento cognitivo foi maior em relação aos casados, principalmente para o primeiro grupo (o dos solteiros).

Como já foi comentado, as relações sociais, incluindo o casamento, parecem ter um papel benéfico na saúde mental e cognitiva do indivíduo. No entanto, há ainda poucos estudos que exploraram a relação entre essa questão e o comprometimento cognitivo ou demência. É fundamental que mais pesquisas sejam desenvolvidas nesse campo, de modo a esclarecer o que leva os indivíduos solteiros ou que não vivem com um companheiro a ter uma maior propensão ao declínio cognitivo e por que indivíduos casados estariam mais protegidos.

Acredita-se que um maior nível educacional ofereça maior proteção contra demência. Algumas hipóteses explicariam essa relação, entre elas a da reserva cognitiva e a da reserva cerebral. Além disso, um nível educacional mais alto costuma estar relacionado a um maior *status* socioeconômico, o que propicia, de modo geral, melhor saúde e maior qualidade de vida, fatores que protegeriam contra a demência. Outra possibilidade, não mencionada na revisão da literatura, é a de que a associação entre menor escolaridade e demência não seria real, mas proveniente de um viés resultante dos testes de avaliação neuropsicológica para o diagnóstico da síndrome. Nesse caso, indivíduos menos instruídos teriam pior desempenho nos testes e estariam mais próximos do limite que separa o saudável do demente, tornando a incidência da demência mais provável em estudos longitudinais (ALMEIDA, 1998; MUNOZ & FELDMAN, 2000; TUOKKO *et al.*, 2003). No entanto, em revisão sistemática e meta-análise que incluiu dezoito estudos e mais de 47000 indivíduos, essa hipótese não foi validada (VALENZUELA & SACHDEV, 2006).

Este trabalho, por sua vez, não mostrou associação entre menor escolaridade ou pior NSE e comprometimento cognitivo ou demência. No entanto, a maior parte dos participantes do estudo tinha baixa escolaridade e baixo NSE, sendo necessária uma amostra representativa de indivíduos que se enquadrassem nos diferentes níveis de escolaridade e NSE para que pudesse ser observada alguma associação com a doença.

Outra questão que vem sendo debatida é a relação entre hipertensão e demência na meia-idade ou na idade tardia. Alguns autores relatam evidências de uma associação entre fatores de risco vascular e a DA (SKOOG & GUSTAFSON, 2006; TAKEDA *et al.*, 2008). Há também relatos de uma associação entre PA

elevada e placas senis, novos neurofibrilares e inflamação, que também estão envolvidos na patogênese da doença (SPARKS *et al.*, 1995; LAUNER *et al.*, 2000; SKOOG & GUSTAFSON, 2006).

Alguns trabalhos mostraram que a PA sofreu queda nos anos anteriores ao início da demência e apresentou valores semelhantes ou inferiores aos dos não dementes pouco antes e após o desenvolvimento da doença (SKOOG *et al.*, 1996; VOGEL *et al.*, 2005; SKOOG & GUSTAFSON, 2006; KUYUMCU *et al.*, 2012). Segundo Skoog *et al.* (1996), a hipertensão estaria associada ao surgimento de lesões cerebrais que levariam, posteriormente, à redução da PA observada antes do início da demência. No entanto, seria necessária uma análise prospectiva para a investigação dessa hipótese.

No presente estudo, não foi demonstrada associação entre hipertensão e demência, resultados que estão em concordância com outros trabalhos (NINOMIYA *et al.*, 2011; GUAN *et al.*, 2011). A grande maioria dos participantes (92,7%) foi alocada na categoria “hipertenso”, segundo critérios das DBH-VI, porque tinha, de fato, PA elevada (o que já era esperado devido à idade dos participantes e da prevalência, cada vez maior, da doença) ou porque tomava algum tipo de medicamento anti-hipertensivo. Nesse caso, mesmo que a indicação médica para o fármaco não fosse especificamente a de hipertensão arterial, ele seria capaz de alterar os níveis pressóricos. Para uma melhor avaliação da hipertensão como possível fator de risco, seria importante selecionar um número maior de indivíduos normotensos que não fazem uso de anti-hipertensivo.

Quanto ao diabetes, sua associação à DA ou à demência também é inconclusiva na literatura. Para os estudos que encontraram essa associação (OTT *et al.*, 1999; PEILA *et al.*, 2002; YAMADA *et al.*, 2003), os mecanismos que a justificariam são múltiplos e complexos e envolveriam hiperglicemia, hiperinsulinemia e fatores de risco vascular (WATSON & CRAFT, 2004; BIESSELS *et al.*, 2006; STRACHAN *et al.*, 2008). No entanto, outros estudos não encontraram relação (MACKNIGHT *et al.*, 2002; CURB *et al.*, 1999), assim como o presente trabalho.

O fato de os informantes ou os próprios participantes terem dito se eram ou não diabéticos pode ter introduzido um viés no resultado. No entanto, essa foi a melhor forma encontrada para avaliar a possível relação de DM2 com comprometimento cognitivo e demência, não apenas porque uma medida isolada de glicemia plasmática não definiria o paciente como diabético, mas também pelo fato

de que muitos indivíduos faziam uso de insulina e de hipoglicemiantes orais que poderiam interferir nos níveis glicêmicos. Um número maior de estudos que levem em consideração a idade do início da doença, comorbidades que incluam fatores de risco vascular, o tipo de tratamento (hipoglicemiantes orais *versus* insulina) e o papel da hiperinsulinemia no risco da demência são fundamentais para maiores esclarecimentos (WILLIAMS *et al.*, 2010).

Há evidências de que fatores de risco vascular teriam papel no declínio cognitivo e na DA décadas antes do início da doença, por induzirem hipoperfusão cerebral crônica. Com base nessa hipótese, o ITB, capaz de identificar indivíduos com DAOP e, conseqüentemente, com maior risco de doenças cardiovasculares, poderia ser usado como instrumento auxiliar no acompanhamento e no tratamento dessas condições, numa tentativa de prevenir ou retardar o início e a progressão da DA (DE LA TORRE, 2010).

Em concordância com a revisão de Guerchet *et al.* (2011), no presente trabalho, houve associação entre um valor baixo de ITB e comprometimento cognitivo, indicando um envolvimento de fatores de risco vascular no CCND. No entanto, contrariamente à maior parte dos estudos dessa revisão, tal relação não foi encontrada para demência. Já a calcificação arterial, observada geralmente nos pacientes com DM2, foi associada à demência neste estudo, o que sugeriria algum mecanismo relacionado à hiperglicemia, embora não tenha sido encontrada associação entre DM2 e CCND/demência.

É importante ressaltar que há, na literatura, variações na classificação clínica baseada no ITB. Por exemplo, segundo Al-Qaisi *et al.* (2009), a calcificação ocorreria com um ITB maior que 1,4. Além disso, na maioria dos estudos considerase para DAOP um valor abaixo de 0,9 e não de 1,0. No presente trabalho, foram considerados os seguintes valores: calcificação (>1,2), normal (1,0-1,2) e DAOP (<1,0), o que poderia justificar os resultados encontrados.

O fato de 53,8% dos participantes estarem acima do peso reflete a epidemia de sobrepeso e de obesidade também no Brasil, condição preocupante, visto que a obesidade é fator de risco para doenças cardiovasculares, entre outras. Apesar de não ter sido observada diferença entre os grupos, houve uma tendência de os pacientes com comprometimento cognitivo e com demência serem mais magros que os indivíduos do grupo controle, em sua maioria classificados na categoria de sobrepeso/obeso ($\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$). IMC parece não predizer, de forma consistente,

demência ao longo da vida, de modo que o risco relacionado à síndrome pode depender da idade do indivíduo (WILLIAMS *et al.*, 2010).

Há estudos que relataram que a obesidade é fator de risco na meia-idade (KIVIPERTO *et al.*, 2005; ROSENGREN *et al.*, 2005; HASSING *et al.*, 2009) e, contrariamente, trabalhos que observaram um risco menor de demência em indivíduos obesos na idade tardia (ATTI *et al.*, 2008; FITZPATRICK *et al.*, 2009). Nesse caso, perda de peso poderia ser um marcador de demência incipiente, mas ainda falta esclarecer qual seria sua relação com a síndrome (WILLIAMS *et al.*, 2010). Menor peso corporal também poderia estar associado a uma maior dificuldade de alimentação dos indivíduos com demência, fator que merece maior investigação.

Diversos estudos examinaram a relação entre os lípides plasmáticos, a DA/demência e o efeito dos polimorfismos da *APOE* sobre eles. Os resultados foram bastante variados, dependendo do período de vida focado e da etnia. No presente trabalho, nenhum parâmetro do perfil lipídico foi associado ao comprometimento cognitivo ou à demência em análise univariada. Vale a pena ressaltar que, para que não houvesse interferência nos resultados, foram excluídos indivíduos em uso de estatinas. Há autores que mencionaram não haver encontrado relação entre esses parâmetros (CARAMELLI *et al.*, 1999; REITZ *et al.*, 2004; MIELKE *et al.*, 2005). Por exemplo, na revisão sistemática de Williams *et al.* (2010), não foram encontradas evidências de que colesterol na idade tardia esteja relacionado à DA incidente. No entanto, os autores sugerem que hipercolesterolemia na meia-idade está associada ao risco aumentado de DA. Outros trabalhos encontraram resultados variados em relação aos níveis de CT, LDL-c, HDL-c e TG em idosos com a doença, como já foi descrito na revisão da literatura.

Já na análise multivariada, níveis inferiores a 40mg/dL de HDL-c e inferiores a 200mg/dL de TG foram relacionados com um risco maior de comprometimento cognitivo/demência. Van Exel *et al.* (2002) relataram que indivíduos com níveis baixos de HDL-c, em comparação com aqueles que apresentaram níveis elevados dessa lipoproteína, tiveram um OR de 2,3 (95% IC 1,2-4,3) para demência. Já aqueles sem doença cardiovascular/AVC, tiveram um OR de 3,7 (95% IC 1,3-10,1). Os autores sugerem, portanto, que a associação entre HDL-c e função cognitiva é, pelo menos em parte, independente da aterosclerose. Siest *et al.* (2000) observaram níveis diminuídos de TG em indivíduos com DA.

Em relação ao efeito dos polimorfismos da *APOE* nos níveis lipídicos, a única associação significativa encontrada neste estudo foi com o LDL-c. Níveis menores foram observados nos indivíduos com os genótipos $\epsilon 2\epsilon 2$ e $\epsilon 2\epsilon 3$, quando comparados aos indivíduos que apresentaram os genótipos $\epsilon 3\epsilon 3$, $\epsilon 3\epsilon 4$ ou $\epsilon 4\epsilon 4$, cujos níveis foram mais elevados. Esses resultados seriam explicados pelas diferentes afinidades das isoformas da ApoE pelo LDL-R (baixa do $\epsilon 2$ versus alta do $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$), o que induz diferenças na velocidade de captação das partículas lipídicas e mudanças na regulação dos receptores hepáticos de LDL-c (DAVIGNON *et al.*, 1988), como já explicado na revisão da literatura. Barbagallo *et al.* (2001) relataram a mesma associação encontrada neste estudo para o alelo $\epsilon 2$. Outros autores também observaram níveis mais elevados de LDL-c para o alelo $\epsilon 4$ (NOTKOLA *et al.*, 1998; JASINSKA-MYGA *et al.*, 2007). Há estudos, no entanto, que encontraram outras associações (ANDRADE *et al.*, 2000), ou nenhuma associação (SCHEER *et al.*, 1995; ROMAS *et al.*, 1999). É, pois, importante que esse assunto continue sendo investigado, de modo a esclarecer se há, de fato, uma perturbação da homeostase lipídica e uma influência dos polimorfismos da *APOE* na patogênese da DA/demência.

Uma das limitações desta pesquisa é o seu corte transversal. Apesar de esse delineamento ser bastante empregado no meio científico, dificulta-se o conhecimento da relação temporal existente entre os dados, uma vez que sua coleta é realizada num único momento. Além disso, possui menor capacidade para estabelecer relações de causa e efeito (BASTOS & DUQUIA, 2007). Portanto, sugere-se que sejam feitos novos estudos prospectivos, multicêntricos e de larga escala, para maiores esclarecimentos sobre os fatores de risco referentes ao comprometimento cognitivo e à demência. Não obstante, o presente trabalho, pelas características da população estudada, bem como pelas múltiplas variáveis analisadas fornece subsídios para um melhor entendimento dos fatores de risco associados à DA e à CCND, condições que comprometem o envelhecimento saudável de nossa população e representam um significativo ônus social.

6 CONCLUSÕES

Altos níveis de cortisol, baixos níveis de HDL-c e de triglicérides, bem como a presença do alelo $\epsilon 4$ no gene da *APOE*, estado civil solteiro ou viúvo/separado/divorciado e envelhecimento são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de demência e de comprometimento cognitivo não demência em indivíduos idosos oriundos de uma população brasileira.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, I. D.; FORLENZA, O.V.; BARROS, H. L. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. *Rev Psiq Clín*, v. 32, n. 3, p. 131-6, 2005.

AGÊNCIA BRASIL. Mortes por mal de Alzheimer no Brasil crescem 500% em 10 anos. *FOLHA.com*, São Paulo, 2010. Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/802930-mortes-por-mal-de-alzheimer-no-brasil-crescem-500-em-10-anos.shtml>>. Acesso em: 1 Fev. 2011.

AGOSTA, F.; VOSSEL, K. A.; MILLER, B. L.; et al. Apolipoprotein E epsilon4 is associated with diseasespecific effects on brain atrophy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Proc Natl Acad Sci*, v.106, p. 2018-22, 2009.

ALMEIDA, O. P. Mini Exame do Estado Mental e o diagnóstico de demência no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 56, n. 3-B, p. 605-12, 1998.

AL-QAISI, M.; NOTT, D. M.; KING, D. H.; KADDOURA S. Ankle brachial pressure index (ABPI): An update for practitioners. *Vasc Health Risk Manag*, v. 5, p. 833-41, 2009.

ANDRADE, F. M. de. *O polimorfismo da apolipoproteína E em três grupos étnicos e suas influências sobre os níveis lipídicos e a Doença de Alzheimer*. 1999. 95p. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 1999.

ANDRADE, F. M. de; LARRANDABURU, M.; CALLEGARI-JACQUES, S. M.; et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with plasma lipids and Alzheimer's disease in a Southern Brazilian population. *Braz J Med Biol Res*, v. 33, n. 5, p. 529-37, 2000.

ANG, L. S.; CRUZ, R. P.; HENDEL, A.; GRANVILLE, D. J. Apolipoprotein E, an important player in longevity and age-related diseases. *Exp Gerontol*, v. 43, n. 7, p. 615-22, 2008.

APRAHAMIAN, I.; MARTINELLI, J. E.; YASSUDA, M. S. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. *Rev Bras Clín Med*, v.7, p. 27-35, 2009.

ARSENAULT-LAPIERRE, G.; CHERTKOW, H.; LUPIEN, S. Seasonal effects on cortisol secretion in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, v. 31, p. 6, p. 1051-4, 2010.

ASAKAWA, J.; TAKAHASHI, N.; ROSENBLUM, B. B.; NEEL, J. V. Two-dimensional gel studies of genetic variation in the plasma proteins of Amerindians and Japanese. *Hum Genet*, v. 70, n. 3, p. 222-30, 1985.

ASSMAN, G.; SCHMITZ, G.; MENZEL, H. J. Apolipoprotein E polymorphism and hyperlipidemia. *Clin Chem*, v. 30, p. 641-3, 1984.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES (*American Diabetes Association*). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, v. 27, sup. 1, p. s5-10, 2004.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA (*American Psychiatric Association*). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). Número de Obesos no Mundo Quase Dobrou Desde 1980. São Paulo, 2011. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/lenoticia/650/numero-de-obesos-no-mundo-quase-dobrou-desde-1980.shtml>>. Acesso em: 26/06/12.

ASSOCIAÇÃO INTERNACIONAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER (*Alzheimer's Disease International*). The prevalence of dementia worldwide. Alzheimer's Disease International Factsheet. London, 2008. Disponível em: <<http://www.alz.co.uk/adi/pdf/prevalence.pdf>>. Acesso em: 21/06/12.

ASSOCIAÇÃO INTERNACIONAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER (*Alzheimer's Disease International*). World Alzheimer report 2010 - The global economic impact of dementia. New York, 2010. Disponível em: <http://www.alz.org/documents/national/World_Alzheimer_Report_2010.pdf>. Acesso em: 07 Abr. 2011.

ATTI, A. R.; PALMER, K.; VOLPATO, S.; et al. Late-life body mass index and dementia incidence: nine-year follow-up data from the Kungsholmen Project. *J Am Geriatr Soc*, v. 56, n. 1, p. 111-6, 2008.

AULD, D. S.; KORNECOOK, T. J.; BASTIANETTO, S.; QUIRION, R. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition and treatment strategies. *Prog Neurobiol*, v. 68, n. 3, p. 209-45, 2002.

AZAD, N. A.; AL BUGAMI, M.; LOY-ENGLISH, I. Gender differences in dementia risk factors. *Gen Med*, v. 4, n. 2, p. 120-9, 2007.

AZEVEDO, D.; BOTTINO, C. M. C.; TATSCH, M.; et al. Espectroscopia de prótons da doença de Alzheimer e no comprometimento cognitivo sem demência. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 63, n. 4, p.1021-7, 2005.

BARBAGALLO, C. M.; POLIZZI, F.; SEVERINO, M.; et al. ApoE polymorphism in a small Mediterranean island: relationships with plasma lipids, lipoproteins and LDL particle size. *Eur J Epidemiol*, v. 17, n. 8, p. 707-13, 2001.

BARROS, A. C.; LUCATELLI, J. F.; MALUF, S. W.; ANDRADE, F. M. Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início tardio. *Rev Psiq Clín*, v. 36, p. 16-24, 2009.

BASTOS, J. L. D.; DUQUIA, R. P. One of the most used epidemiological designs: cross-sectional study. *Scientia Medica*, v.17, n. 4, p. 229-32, 2007.

BEKRIS, L. M.; YU, C.-E.; BIRD, T. D., TSUANG, D. W. Genetics of AD. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, v. 23, n. 4, p. 213-27, 2010.

BERKMAN, L. F. The role of social relations in health promotion. *Psychosom Med.*, v. 57, n. 3, p. 245-54, 1995.

BETTENS, K.; SLEEGERS, K.; VAN BROECKHOVEN, C. Current status on Alzheimer disease molecular genetics: from past, to present, to future. *Hum Mol Genet*, v. 19, n. R1, p. R4-11, 2010.

BEYDOUN, M. A.; BEYDOUN, H. A.; WANG, Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, v. 9, n. 3, p. 204-18, 2008.

BICKEL, H.; KURZ, A. Education, occupation, and dementia: the Bavarian school sisters study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, v. 27, n. 6, p. 548-56, 2009.

BIESSELS, G. J.; STAEKENBORG, S.; BRUNNER, E.; et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*, v. 5, n. 1, p. 64-74, 2006.

BONAREK, M.; BARBERGER-GATEAU, P.; LETENNEUR, L.; et al. Relationships between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia: a cross-sectional analysis from the PAQUID study. *Neuroepidemiology*, v. 19, n. 3, p. 141-8, 2000.

BOTTINO, C. M. C.; CARVALHO, I. A. M.; ALVAREZ, A. M. M. A.; et al. Reabilitação cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 60, n. 1, p. 70-9, 2002.

BRAYNE, C.; INCE, P. G.; KEAGE, H. A.; et al. ECLIPSE COLLABORATIVE MEMBERS. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain*, v. 133, n. Pt 8, p. 2210-6, 2010.

BRINDLEY, D. N.; ROLLAND, Y. Possible connections between stress, diabetes, obesity, hypertension and altered lipoprotein metabolism that may result in atherosclerosis. *Clin Sci*, v. 77, p. 453-61, 1989.

BRITO, D. D. V. de. *Análise da frequência de mutação e tipificação de genótipos clinicamente relacionados às dislipidemias em crianças e jovens do estado de Minas Gerais*. 2009. 110p. Dissertação (Mestrado em Genética) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 2009.

BRUCKI, S. M.; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; et al. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 61, n. 3B, p. 777-81, 2003

BU, G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nature*, v.10, p.333-44, 2009.

CAAMAÑO-ISORNA F.; CORRAL, M.; MONTES-MARTÍNEZ, A.; TAKKOUICHE, B. Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology*, v. 26, n. 4, p. 226-32, 2006.

CACABELOS, R. Donepezil in Alzheimer's disease: from conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatr Dis Treat*, v. 3, n. 3, p. 303-33, 2007a.

CACABELOS, R. Pharmacogenetic basis for therapeutic optimization in Alzheimer's disease. *Mol Diag Ther*, v. 11, n. 6, p.385-405, 2007b.

CACABELOS, R. Pharmacogenomics in Alzheimer's disease. *Methods Mol Biol*, v. 448, p. 213-357, 2008.

CAIXETA, L. *Demência: abordagem multidisciplinar*. São Paulo: Editora Atheneu, 2006. 592 p.

CARAMELLI, P.; NITRINI, R.; MARANHÃO, R.; et al. Increased apolipoprotein B serum concentration in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*, v. 100, p. 61-3, 1999.

CARAMELLI, P.; BARBOSA, M. T.; SAKURAI, E.; et al.; PIETÀ STUDY GROUP. The Pietà study: epidemiological investigation on successful brain aging in Caeté (MG), Brazil. Methods and baseline cohort characteristics. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 69, n. 4, p.579-84, 2011a.

CARAMELLI, P.; TEIXEIRA, A. L.; BUCHPIGUEL, C. A. et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. Exames complementares. *Dement Neuropsychol*, v.5, Suppl 1, p. 11-20, 2011b.

CATTIN, L.; FISICARO, M.; TONIZZO, M. et al. Polymorphism of the apolipoprotein E gene and early carotid atherosclerosis defined by ultrasonography in asymptomatic adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 17, p. 91-4, 1997.

CHARCHAT, H.; NITRINI, R.; CARAMELLI, R.; SAMESHIMA, K. Investigação de marcadores clínicos dos estágios iniciais da doença de Alzheimer com testes neuropsicológicos computadorizados. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, v. 14, n. 2, p. 305-16, 2001.

CHAVES, M. L. F. Testes de avaliação cognitiva: Mini-Exame do Estado Mental. Neurologia cognitiva e do envelhecimento da ABN. [periódico na internet]. 2006-2008.

Disponível em: <http://www.cadastro.abneuro.org/site/arquivos_cont/8.pdf>. Acesso em: 1º/08/12.

CHONG, P. H.; KEZELE, R.; FRANKLIN, C. High-density lipoprotein cholesterol and the role of statins. *Circ J*, v. 66, n. 11, p. 1037-44, 2002.

CIPRIANI, G.; DOLCIOTTI, C.; PICCHI, L.; BONUCCELLI, U. Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurol Sci.*, p. 1-5, 2010. Disponível em: <<http://www.springerlink.com/content/m7635w6317143986/>>. Acesso em: 10 Fev. 2011.

COBB, J. L.; WOLF, P. A.; AU, R.; et al. The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology*, v. 45, n. 9, 1707-12, 1995.

CORRADA, M. M.; BROOKMEYER, R.; BERLAU, D.; et al. Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study. *Neurology*, v. 71, n. 5, p. 337-43, 2008.

CSERNANSKY, J. G.; DONG, H.; FAGAN, A. M.; et al. Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia. *Am J Psychiatry*, v. 163, p. 2164-69, 2006.

CUKIERMAN, T.; GERSTEIN, H.C.; WILLIAMSON, J. D. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*, v. 48, p. 2460–9, 2005.

CURB, J. D.; RODRIGUEZ, B. L.; ABBOTT, R. D.; et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology*, v. 52, n. 5, p. 971-5, 1999.

DAFFNER, K. R. Promoting successful cognitive aging: a comprehensive review. *J Alzheimers Dis*, v. 19, p. 1101-22, 2010.

DATI, G.; QUATTRINI, A.; BERNASCONI, L et al. Beneficial effects of r-h-CLU on disease severity in different animal models of peripheral neuropathies. *J Neuroimmunol*, v. 190, n.1-2, p. 8-17, 2007.

DAVIGNON, J.; GREGG, R. E.; SING, C. F. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis*, v. 8, n. 1, p. 1–21, 1988.

DE LA TORRE, J. C. Vascular risk factor detection and control may prevent Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, v. 9, n. 3, p. 218-25, 2010.

DEL SER, T.; HACHINSKI, V.; MERSKEY, H.; MUNOZ, D. G. An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia. *Brain*, v. 122, n. Pt 12, p. 2309-19, 1999.

DEPP, C.; VAHIA, I. V.; JESTE, D. Successful aging: focus on cognitive and emotional health. *Annu Rev Clin Psychol*, v. 6, p. 527-50, 2010.

DESAI, A. K.; GROSSBERG, G. T.; CHIBNALL, J. T. Healthy brain aging: a road map. *Clin Geriatr Med.*, v. 26, p. 1-16, 2010.

DE VAUS, D. Marriage and mental health. *Family Matters*, n. 62, 2002. Disponível em: <<http://www.aifs.gov.au/institute/pubs/fm2002/fm62/dd.pdf>>. Acesso em: 14/02/12.

DIMITROV, I.; DELEVA, N.; IVANOV, B.; KLISSAROVA, A. Education Level Does Not Affect Prevalence of Dementia in a Bulgarian Population. *The Internet Journal of Neurology*, v. 13, n. 2, 2011.

DURON, E.; HANON, O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag*, v. 4, n. 2, p. 363-81, 2008.

EBLY, E. M.; HOGAN, D. B.; PARHAD, I. M. Cognitive impairment in the nondemented elderly: results from the Canadian Study of Health and Aging. *Arch Neurol*, v. 52, p. 612-9, 1995.

EICHNER, J. E.; DUNN, S. T.; PERVEEN, G.; et al. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, v. 155, n. 6, p. 487-95, 2002.

ENGELHARDT, E.; BRUCKI, S. M. T.; CAVALCANTI, J. L. S.; et al. Tratamento da doença de Alzheimer – Recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 63, n. 4, p. 1104-12, 2005.

ETO, M., WATANABE, K.; MAKINO, I. Increased frequencies of apolipoprotein $\epsilon 2$ and $\epsilon 4$ alleles in patients with ischemic heart disease. *Clin Genet*, v. 36, p. 183–8, 1989.

EVANS, A. E.; ZHANG, W.; MOREEL, J. F. R. et al. Polymorphisms of the apolipoprotein B and E genes and their relationship to plasma lipid variables in healthy Chinese men. *Hum Genet*, v. 2, p. 191–7, 1993.

FAGUNDES, S. D.; SILVA, M. T.; THEES, M. F.; PEREIRA, M. G. Prevalence of dementia among elderly Brazilians: a systematic review. *Sao Paulo Med J*, v. 129, n. 1, p. 46-50, 2011.

FARRER L. A.; CUPPLES L. A.; HAINES J. L.; et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. *JAMA*, v. 278, n. 16, p. 1349-56, 1997.

FINUCANE, M. M.; STEVENS, G. A.; COWAN, M. J.; et al; GLOBAL BURDEN OF METABOLIC RISK FACTORS OF CHRONIC DISEASES COLLABORATING GROUP (BODY MASS INDEX). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*, v. 377, n. 9765, p. 557-67, 2011.

FITZPATRICK, A. L.; KULLER, L. H.; LOPEZ, O. L.; et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol*, v. 66, n. 3, p. 336-42, 2009.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, v. 12, n. 3, p. 189-98, 1975.

FORLENZA, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Rev Psiq Clín*, v. 32, n. 3, p. 137-48, 2005.

FRATIGLIONI, L.; DE RONCHI, D.; AGUERO-TORRES, H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging*, v. 15, n. 5, p. 365-75, 1999.

FRATIGLIONI, L.; WANG, H. X.; ERICSSON, K.; et al. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet*, v. 355, n. 9212, p. 1315-9, 2000.

FRATIGLIONI, L.; PAILLARD-BORG, S.; WINBLAD, B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol*, v. 3, p. 343-53, 2004.

FRIES, E.; DETTENBORN, L.; KIRSCHBAUM, C. The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *Int J Psychophysiol*, v. 72, p. 67-73, 2009.

FRIKKE-SCHMIDT, R.; NORDESTGAARD, B. G.; AGERHOLM-LARSEN, B.; et al. Context-dependent and invariant associations between lipids, lipoproteins, and apolipoproteins and apolipoprotein E genotype. *J Lipid Res*, v. 41, n. 11, p. 1812-22, 2000.

FROTA, N. A. F.; NITRINI, R.; DAMASCENO, B. P.; et al. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dement Neuropsychol*, v. 5, suppl. 1, p. 5-10, 2011.

FUZIKAWA, A. K.; PEIXOTO, S. V.; TAUFER, M.; et al. Association of ApoE polymorphisms with prevalent hypertension in 1406 older adults: the Bambuí Health Aging Study (BHAS). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 41, p. 89-94, 2008.

GAUTHIER, S.; REISBERG, B.; ZAUDIG, M.; et al. Mild cognitive impairment. *Lancet*, v. 367, p. 1262-70, 2006.

GIL-BEA, F. J.; AISA, B.; SOLOMON, A.; et al. HPA axis dysregulation associated to apolipoprotein E4 genotype in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, v. 22, p. 829-38, 2010.

GOLDBOURT, U.; SCHNAIDER-BEERI, M.; DAVIDSON, M. Socioeconomic status in relationship to death of vascular disease and late-life dementia. *J Neurol Sci*, v. 257, n. 1-2, p. 177-81, 2007.

GOODMAN, Y.; BRUCE, A. J.; CHENG, B.; MATTSON, M. P. Estrogens attenuate and corticosterone exacerbates excitotoxicity, oxidative injury, and amyloidbeta-peptide toxicity in hippocampal neurons. *J Neurochem*, v. 66, n. 5, p. 1836-44, 1996.

GOTTLIEB, M. G. V.; SCHWANKE, C. H. A.; SANTO, A. F. R.; et al. Association among oxidized LDL levels, MnSOD, apolipoprotein E polymorphisms, and cardiovascular risk factors in a south Brazilian region population. *Genetics and Molecular Research*, v. 4, n. 4, p. 691-703, 2005.

GREENOW, K.; PEARCE, N. J.; RAMJI, D. P. The key role of apolipoprotein E in atherosclerosis. *J Mol Med (Berl)*, v. 83, n. 5, p. 329-42, 2005.

GUAN J. W.; HUANG, C. Q.; LI, Y. H.; et al. No association between hypertension and risk for Alzheimer's disease: a meta-analysis of longitudinal studies. *J Alzheimers Dis*, v. 27, n. 4, p. 799-807, 2011.

GUERCHET, M.; ABOYANS, V.; NUBUKPO, P.; et al. Ankle-brachial index as a marker of cognitive impairment and dementia in general population. Asystematic review. *Atherosclerosis*, v. 216, n 2, p. 251-7, 2011.

GUSTAFSON, D.; ROTHENBERG, E.; BLENNOW, K.; et al. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*, v. 163, n. 13, p.1524-8, 2003.

HALL, C. B.; VERGHESE, J.; SLIWINSKI, M.; et al. Dementia incidence may increase more slowly after age 90: results from the Bronx Aging Study. *Neurology*, v. 65, n. 6, p. 882-6, 2005.

HANIS, C. L.; HEWETT-EMMETT, D; DOUGLAS, T. C. et al. Effects of the apolipoprotein E polymorphism on levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins among Mexican-Americans in Starr County, Texas. *Arterioscler Thromb*, v. 11, p. 362-70, 1991.

HARDY, J.; SELKOE, D. J.; The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, v. 297, n. 5580, p. 353-6, 2002

HARVARD MEDICAL SCHOOL. Memory Loss, Aging, and Alzheimer's Disease. *On the Brain*, v.4, n.3, 1995. Disponível em:
<http://www.hms.harvard.edu/hmni/on_the_brain/volume04/number3/Memory.html>. Acesso em 25/06/12.

HASSING, L. B.; DAHL, A. K.; THORVALDSSON, V.; et al. Overweight in midlife and risk of dementia: a 40-year follow-up study. *Int J Obes (Lond)*, v. 33, n. 8, p. 893-8, 2009.

HELMER, C.; DAMON, D.; LETENNEUR, L.; et al. Marital status and risk of Alzheimer's disease: a French population-based cohort study. *Neurology*, v. 53, n. 9, p. 1953-8, 1999.

HENDRIE, H. C.; ALBERT, M. S.; BUTTERS, M. A.; et al. The NIH Cognitive and Emotional Health Project Report of the Critical Evaluation Study Committee. *Alzheimers Dement*, v. 2, p. 12-32, 2006.

HERRERA, E. JR.; CARAMELLI, P.; SILVEIRA, A. S.; NITRINI, R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, v. 16, n. 2, p. 103-8, 2002.

HOLT-LUNSTAD, J.; BIRMINGHAM, W.; JONES, B. Q. Is there something unique about marriage? The relative impact of marital status, relationship quality, and network social support on ambulatory blood pressure and mental health. *Ann Behav Med*, v. 35, n. 2, p. 239-44, 2008.

HOLTZMAN, D. M.; HERZ, J.; BU, G. Apolipoprotein e and apolipoprotein e receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, v. 2, n.3, p. a006312, 2012.

HOOFNAGLE, A. N.; HEINECKE, J. W. Lipoproteomics: using mass spectrometry-based proteomics to explore the assembly, structure, and function of lipoproteins. *J Lipid Res*, v. 50, n. 10, p. 1967-75, 2009.

HOWARD, B. V.; GIDDING, S. S.; LUI, K. Association of apolipoprotein E phenotype with plasma lipoproteins in African-American and white young adults: the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Am J Epidemiol*, v. 148, p. 859-68, 1998.

HUEB, T. O. Doença de Alzheimer/Alzheimer's disease. *Rev Bras Med*, v. 65, p. 90-5, 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Projeção da população do Brasil por sexo e idade – 1980-2050. *Estudos & Pesquisas*, Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/projecao.pdf>. Acesso em 20 Jan. 2011.

ISRAELI-KORN, S. D.; MASARWA, M.; SCHECHTMAN, E.; et al. Hypertension increases the probability of Alzheimer's disease and of mild cognitive impairment in an Arab community in northern Israel. *Neuroepidemiology*, v. 34, n. 2, p. 99-105, 2010.

JACOBSON, L.; SAPOLSKY, R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev*, v. 12, n. 2, p. 118-34, 1991.

JASINSKA-MYGA, B.; OPALA, G.; GOETZ, C.; et al. Apolipoprotein E gene polymorphism, total plasma cholesterol level and Parkinson disease dementia. *Arch Neurol*, v. 64, p. 261-5, 2007.

JOHNSTON, A. K.; PIRKIS, J. E.; BURGESS, P. M. Suicidal thoughts and behaviours among Australian adults: findings from the 2007 National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Aust N Z J Psychiatry*, v. 43, n. 7, p. 635-43, 2009.

JORM, A. F.; JOLLEY, D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology*, v. 51, n.3, p. 728-33, 1998.

KALACHE, A.; VERAS, R. P.; RAMOS, L. R. O envelhecimento da população mundial. Um desafio novo. *Rev Saúde Públ*, v. 21, n. 3, p. 200-10, 1987.

KALARIA, R. N.; MAESTRE, G. E.; ARIZAGA, R.; et al; WORLD FEDERATION OF NEUROLOGY DEMENTIA RESEARCH GROUP. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol*, v. 7, n. 9, p. 812-26, 2008.

KAMBOH, M. I.; SEPEHRNIA, B.; FERRELL, R. E. Genetic studies of human apolipoproteins VI. Common polymorphism of apolipoprotein E in blacks. *Dis Markers*, v.7, p. 49–55, 1989.

KARP, A.; KÅREHOLT, I.; QIU, C.; et al. Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol*, v.159, n. 2, p. 175-83, 2004.

KATAOKA S.; ROBBINS D. C.; COWAN L. D. et al. Apolipoprotein E polymorphism in American Indians and its relation to plasma lipoproteins and diabetes: the Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 16, p. 918–25, 1996.

KATYAL, M.; SIVASANKAR, B.; AYUB, S.; DAS, N. Genetic and structural polymorphism of complement receptor 1 in normal Indian subjects. *Immunol Lett*, v. 89, n. 2-3, p. 93-8, 2003.

KIVIPELTO, M.; HELKALA, EL.; LAAKSO, M. P.; et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*, v. 322, n. 7300, p. 1447-51, 2001.

KIVIPELTO, M.; NGANDU, T.; FRATIGLIONI, L.; et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, v. 62, n. 10, p. 1556-60, 2005.

KUO, Y. M.; EMMERLING, M. R.; BISGAIER, C. L.; et al. Elevated low-density lipoprotein in Alzheimer's disease correlates with brain abeta 1-42 levels. *Biochem Biophys Res Commun*, v. 252, n. 3, p. 711-5, 1998.

KUNINGAS, M.; DE RIJK, R. H.; WESTENDORP, R. G.; et al. Mental performance in old age dependent on cortisol and genetic variance in the mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Neuropsychopharmacology* v. 32, p. 1295-1301, 2007.

KUUSISTO, J.; KOIVISTO, K.; MYKKÄNEN, L.; et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. *BMJ*, v. 315, n. 7115, p. 1045-9, 1997.

KUYUMCU, M. E.; YESIL, Y.; OZTÜRK, Z. A.; et al. Alzheimer's disease is associated with a low prevalence of hypertension. *Dement Geriatr Cogn Disord*, v. 33, n. 1, p. 6-10, 2012.

LAUNER, L. J.; ANDERSEN, K.; DEWEY, M. E.; et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology*, v. 52, n. 1, p. 78-84, 1999.

LAUNER, L. J.; ROSS, G. W.; PETROVITCH, H.; et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*, v. 21, n.1, p. 49-55, 2000.

LAUNER, L. J.; WHITE, L. R.; PETROVITCH, H.; et al. Cholesterol and neuropathologic markers of AD: a population-based autopsy study. *Neurology*, v. 57, n. 8, p. 1447-52, 2001.

LEDUC, V.; JASMIN-BÉLANGER, S.; POIRIER, J. APOE and cholesterol homeostasis in Alzheimer's disease. *Trends Mol Med*, v.16, n. 10, 2010.

LEHTIMÄKI, T.; MOILANEN, T.; VIIKARI, J. et al. Apolipoprotein E phenotypes in Finnish youths: a cross-sectional and 6-year follow-up study. *J Lipid Res*, v. 31, p. 487-95, 1990.

LESSER, G.; KANDIAH, K.; LIBOW, L. S.; et al. Elevated serum total and LDL cholesterol in very old patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, v. 12, n. 2, p. 138-45, 2001.

LIND, K.; EDMAN, A.; NORDLUND, A.; et al. Increased saliva cortisol awakening response in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, v. 24, p. 389-395, 2007.

LOPES, M. A.; FERRIOLI, E.; NAKANO, E. Y.; et al. High prevalence of dementia in a community-based survey of older people from Brazil: association with intellectual activity rather than education. *J Alzheimers Dis*, v. 32, n. 2, p. 307-16, 2012.

LOW, L. F.; BRODATY, H.; EDWARDS, R.; et al. The prevalence of "cognitive impairment no dementia" in community-dwelling elderly: a pilot study. *Aust N Z J Psychiatry*, v. 38, n. 9, p. 725-31, 2004.

LUC, G.; BARD, J. M.; ARVEILER, D.; et al. Impact of apolipoprotein E polymorphism on lipoproteins and risk of myocardial infarction: the ECTIM Study. *Arterioscler Thromb*, v. 14, p. 1412-9, 1994.

LUCATELLI, J. F.; BARROS, A. C.; MALUF, S. W.; ANDRADE, F. M. Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce. *Rev Psiq Clín*, v. 36, p. 25-30, 2009.

LUPIEN, S. J.; DE LEON, M.; DE SANTI, S.; et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci*, v. 1, n. 1, p. 69-73, 1998.

LUPIEN, S. J.; MAHEU, F.; TU M; et al. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn*, v. 65, n. 3, 209-37, 2007.

LYKETSOS, C. G.; LOPEZ, O.; JONES, B.; et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*, v. 288, n. 12, p. 1475-83, 2002.

MACKNIGHT, C.; ROCKWOOD, K.; AWALT, E.; MCDOWELL, I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord*, v. 14, n. 2, p. 77-83, 2002.

MAHLEY, R. W. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, v. 240, n. 4852, p. 622-30, 1988.

MAHLEY, R. W.; RALL, S. C. JR. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, v. 1, p. 507-37, 2000.

MARCHESI, V. T. Alzheimer's dementia begins as a disease of small blood vessels, damaged by oxidative-induced inflammation and dysregulated amyloid metabolism: implications for early detection and therapy. *FASEB J*, v. 25, n. 1, p. 5-13, 2011.

MARENGONI, A.; FRATIGLIONI, L.; BANDINELLI, S.; FERRUCCI, L. Socioeconomic status during lifetime and cognitive impairment no dementia in late life: the population-based aging in the Chianti Area (InCHIANTI) Study. *J Alzheimers Dis*, v. 24, n. 3, p. 559-68, 2011.

MARIN, G. B.; TAVELLA, M. H.; GUERREIRO, J. G.; et al. Absence of the E2 allele of the apolipoprotein in Amerindians. *Braz J Genet*, v. 20, p. 741-743, 1997.

MATHURANATH, P. S.; CHERIAN, P. J.; MATHEW, R.; et al. Dementia in Kerala, South India: prevalence and influence of age, education and gender. *Int J Geriatr Psychiatry*, v. 25, n. 3, p. 290-7, 2010.

MCDOWELL, I.; XI, G.; LINDSAY, J.; TIERNEY, M. Mapping the connections between education and dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*, v. 29, n. 2, p. 127-41, 2007.

MCEWEN, B. S.; SEEMAN, T. Protective and damaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*, v. 896, p. 30-47, 1999.

MEGA, M. S.; CUMMINGS, J. L.; FIORELLO, T.; GORNBEIN, J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's. *Neurol*, v. 46, p. 130-5, 2006.

MENDES-LANA, A.; PENA, G. G.; FREITAS, S. N.; et al. Apolipoprotein E polymorphism in Brazilian dyslipidemic individuals: Ouro Preto study. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 40, p. 49-56, 2007.

MENZEL, H. J.; KLADETZKY, R. G.; ASSMANN G. Apolipoprotein E polymorphism and coronary artery disease. *Arteriosclerosis*, v. 3, n. 4, p. 310-5, 1983.

MIELKE, M. M.; ZANDI, P. P.; SJÖGREN, M.; et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology*, v. 64, n. 10, p. 1689-95, 2005.

MINIHANE, A. M.; JOFRE-MONSENY, L.; OLANO-MARTIN, E.; RIMBACH, G. ApoE genotype, cardiovascular risk and responsiveness to dietary fat manipulation. *Proc Nutr Soc*, v. 66, n. 2, p. 183-97, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Hipertensão avança e atinge 24,4% dos brasileiros. Brasília, 2010. Disponível em:

<http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=11290>. Acesso em 19/04/12.

MIOSHI, E.; DAWSON, K.; MITCHELL, J.; et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*, v. 21, n. 11, p. 1078-85, 2006.

MÜLLER, E. E. Steroids, cognitive processes and aging. *Recenti Prog Med*, v. 92, n. 5, p. 362-72, 2001.

MUNOZ, D. G.; FELDMAN, H. Causes of Alzheimer's disease. *CMAJ*, v. 162, n. 1, p. 65-72, 2000.

NETO, J. G.; TAMELINI, M. G.; FORLENZA, O. V. Diagnóstico diferencial das demências. *Rev Psiq Clín*, v. 32, n. 3, p. 119-130, 2005.

NINOMIYA, T.; OHARA, T.; HIRAKAWA, Y.; et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension*, v. 58, n. 1, p. 22-8, 2011.

NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BOTTINO, C. M. C.; et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil – Critérios diagnósticos e exames complementares. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 63, n. 3-A, p. 713-719, 2005.

NOTKOLA, I. L.; SULKAVA, R.; PEKKANEN, J.; et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*, v. 17, n. 1, p. 14-20, 1998.

OJOPI, E. P. B.; BERTONCINI, A. B.; DIAS NETO, E. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. *Rev Psiq Clín*, v. 31, p. 26-33, 2004.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (*United Nations*). World Population Ageing: 1950-2050. New York, 2001. Disponível em:

<<http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/>>. Acesso em: 07 abr. 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (*World Health Organization*). WHO Library Cataloguing-in-publication Data. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva, 2006. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf>. Acesso em: 27/06/12.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (*World Health Organization*). Global Health Observatory (GHO) Raised blood pressure - Situation and trends. Geneva, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/index.html>. Acesso em 18/04/12.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (*World Health Organization*) Global Database on Body Mass Index. Disponível em: <<http://apps.who.int/bmi/index.jsp>>. Acesso em 26/06/12.

OTT, A.; BRETELER, M. M.; VAN HARKAMP, F.; et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ*, v. 310, n. 6985, p. 970-3, 1995.

OTT, A.; STOLK, R. P.; VAN HARKAMP, F. et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, v. 53, n. 9, p. 1937-42, 1999.

PARIHAR, M. S.; TARUNA, H. Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic interventions. *J Clin Neurosci*, v. 11, n.5, p. 456-67, 2004.

PEILA, R.; WHITE, L. R.; PETROVICH, H.; et al. Joint effect of the APOE gene and midlife systolic blood pressure on late-life cognitive impairment: the Honolulu-Asia aging study. *Stroke*, v. 32, n. 12, p. 2882-9, 2001.

PEILA, R.; RODRIGUEZ, B. L.; LAUNER, L. J. Type 2 Diabetes, APOE Gene, and the Risk for Dementia and Related Pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*, v. 51, n. 4, p. 256-62, 2002.

PETERSEN, R. C.; SMITH, G. E.; WARING, S. C.; et al. Mild cognitive impairment - Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, v. 56, p. 303-8, 1999.

PETERSEN, R. C.; DOODY, R.; KURZ, A.; et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, v. 58, n. 12, p.1985-92, 2001.

PETERSEN, R. C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, v. 256, n. 3, p. 183-94, 2004.

PESKIND, E. R.; WILKINSON, C. W.; PETRIE, E. C.; et al. Increased CSF cortisol in AD is a function of APOE genotype. *Neurology*, v. 56, p. 1094-8, 2001.

PILLAI, J. A.; VERGHESE, J. Social networks and their role in preventing dementia. *Indian J Psychiatry*, v. 51, s. 1, p. S22-8, 2009.

POIRIER J. Apolipoprotein E and cholesterol metabolism in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. *Trends Mol Med*, v. 9, p. 94-101, 2003.

POPP, J.; SCHAPER, K.; KOLSCH, H.; et al. CSF cortisol in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, v. 30, p. 498-500, 2009.

PRINCE, M. Epidemiology of Dementia. *Psychiatry*, v. 6, n. 12, p. 488-90, 2007.

RALL, S. C. JR.; WEISGRABER, K. H.; MAHLEY, R. W. Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence. *J Biol Chem*, v. 257, n. 8, p. 4171-8, 1982.

REITZ, C.; TANG, M. X.; LUCHSINGER, J.; MAYEUX, R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol*, v.61, n. 5, p. 705-14, 2004.

ROMAS, S. N.; TANG, M. X.; BERGLUND, L.; MAYEUX, R. APOE genotype, plasma lipids, lipoproteins, and AD in community elderly. *Neurology*, v. 53, n. 3, p. 517-21, 1999.

ROSENGREN, A.;SKOOG, I.; GUSTAFSON, D.; WILHELMSSEN, L. Body mass index, other cardiovascular risk factors, and hospitalization for dementia. *Arch Intern Med*, v. 165, n. 3, p. 321-6, 2005.

RUDY, J. C.; ROLSTON, R. K.; SMITH, M. A. Alzheimer disease. *Dis Mon*, v. 56, p. 484-546, 2010.

RUITENBERG, A.; SKOOG, I.; OTT, A.; et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, v. 12, n. 1, p. 33-9, 2001.

SCHAEFER, E. J.; LAMON-FAVA, S.; JOHNSON, S. et al. Effects of gender and menopausal status on the association of apolipoprotein E phenotype with plasma lipoprotein levels: results from the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 14, p. 1105-13, 1994.

SCHEER, W. D.; BOUDREAU, D. A.; MALCOM, G. T.; MIDDAUGH, J. P. Apolipoprotein E and atherosclerosis in Alaska Natives. *Atherosclerosis*, v. 114, n. 2, p. 197-202, 1995.

SCHRIJVERS, E. M.; DIREK, N.; KOUDSTAAL, P. J.; et al. Associations of serum cortisol with cognitive function and dementia: the Rotterdam Study. *J Alzheimers Dis*, v. 25, n. 4, p. 671-7, 2011.

SCOTT, J.; KNOTT, T. J.; SHAW, D. J.; BROOK, J. D. Localization of genes encoding apolipoproteins CI, CII, and E to the p13----cen region of human chromosome 19. *Hum Genet*, v. 71, n. 2, p. 144-6, 1985.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev Psiquiatr RS*, v. 30, s. 1, 2008.

SHARP, E. S.; GATZ, M. Relationship between education and dementia: an updated systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, v. 25, n. 4, p. 289-304, 2011.

SIEST, G.; PILLOT, T.; RÉGIS-BAILLY, A.; et al. Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine. *Clin Chem*, v. 41, n.8, Pt 1, p. 1068-86, 1995.

SIEST, G.; BERTRAND, P.; QIN, B.; et al. Apolipoprotein E polymorphism and serum concentration in Alzheimer's disease in nine European centres: the ApoEurope study. ApoEurope group. *Clin Chem Lab Med*, v. 38, n. 8, p. 721-30, 2000.

SIMONS, M.; KELLER, P.; DE STROOPER, B.; et al. Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 95, n. 11, p. 6460-4, 1998.

SING C, F.; DAVIGNON, J. Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. *Am J Hum Genet*, v. 37, n. 2, p. 268-85, 1985.

SKOOG, I; LERNFELT, B.; LANDAHL, S.; et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, v. 347, n. 9009, p.1141-5, 1996.

SKOOG, I.; GUSTAFSON, D. Hypertension and related factors in the etiology of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, v. 977, p. 29-36, 2002.

SKOOG, I.; GUSTAFSON, D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol Res*, v. 28, n. 6, p. 605-11, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – DEPARTAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Rev Bras Hipertens*, v. 17, n. 1, p. 1-64, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diabetes tipo 2. São Paulo, 2012. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/diabetes-tipo-2>>. Acesso em: 27/06/12.

SOLOMON, A.; KÅREHOLT, I.; NGANDU, T.; et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology*, v. 68, n. 10, p. 751-6, 2007.

SPARKS, D. L.; SCHEFF, S. W.; LIU, H.; et al. Increased incidence of neurofibrillary tangles (NFT) in nondemented individuals with hypertension. *J Neurol Sci*, v. 131, p. 162–9, 1995.

SOUZA, D. R. S., NAKACHIMA, L.; BIAGIONI, R. B.; et al. Relevance of apolipoprotein E4 for the lipid profile of Brazilian patients with coronary artery disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 40, p. 189-97, 2007.

STERN, Y. Cognitive Reserve and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, v. 20, p. 112–117, 2006.

STRACHAN, M. W.; REYNOLDS, R. M.; FRIER, B. M.; et al. The relationship between type 2 diabetes and dementia. *Br Med Bull*, v. 88, n. 1, p. 131-46, 2008.

SUZUKI, M.; TANAKA, H.; TANIMURA, A.; et al. The clathrin assembly protein PICALM is required for erythroid maturation and transferrin internalization in mice. *PLoS One*, v. 7, n. 2, e31854, 2012.

TAKEDA, S.; SATO, N.; OGIHARA, T.; MORISHITA, R. The renin-angiotensin system, hypertension and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease: new therapeutic potential. *Front Biosci*, v. 13, p. 2253-65, 2008.

TAN, Z. S.; SESHADRI, S.; BEISER, A.; et al. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med*, v. 163, n. 9, p. 1053-7, 2003.

TEIXEIRA-JR, A. L.; CARAMELLI, P. Apatia na doença de Alzheimer. *Rev Bras Psiquiatr*, v. 28, n. 3., 2006.

TERRY, R. D. Alzheimer's disease and the aging brain. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, v. 19, p. 125-8, 2006.

THE SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM DATABASE – dbSNP. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>>. Acesso em 14/04/12.

TUOKKO, H.; GARRETT, D. D.; MCDOWELL, I.; et al. Cognitive decline in high-functioning older adults: reserve or ascertainment bias? *Aging Ment Health*, v. 7, n. 4, p. 259-70, 2003.

UMBERSON, D. Gender, marital status and the social control of health behavior. *Soc Sci Med*, v. 34, n. 8, p. 907-17, 1992.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Prevention CfDCa. Fact Sheet Press Release: Number of People with Diabetes Increases to 24 million 2008. Atlanta, 2008.

Disponível em: <<http://www.cdc.gov/media/pressrel/2008/r080624.htm>>. Acesso em: 27/06/12.

VALENZUELA, M. J.; SACHDEV, P. Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review. *Psychol Med*, v. 36, n. 8, p. 1065-73, 2006.

VAN EXEL, E.; DE CRAEN, A. J.; GUSSEKLOO, J.; et al. Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old. *Ann Neurol*, v. 51, n. 6, p. 716-21, 2002.

VILELA, L. P.; CARAMELLI, P. A doença de Alzheimer na visão de familiares de pacientes. *Rev Assoc Med Bras*, v. 52, n. 3, p. 148-52, 2006.

VOGEL, T.; VERREAULT, R.; KALTENBACH, G.; BERTHEL, M. Hypertension and Alzheimer's disease. *Presse Med*, v. 34, n. 11, p. 809-12, 2005.

WANG, H. X.; GUSTAFSON, D. R.; KIVIPELTO, M.; et al. Education halves the risk of dementia due to apolipoproteína $\epsilon 4$ allele: a collaborative study from the Swedish Brain Power initiative. *Neurobiol Aging*, v. 33, n. 5, p. 1007 e1-7, 2012.

WARD, A.; ARRIGHI, H. M.; MICHELS, S.; CEDARBAUM, J. M. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement*, v. 8, n. 1, p. 14-21, 2012.

WATSON, G. S.; CRAFT, S. Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observations in Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*, v. 490, n.1-3, p. 97-113, 2004.

WEINER, M. F.; HYNAN, L. S.; BRET, M. E.; WHITE, C. Early behavioral symptoms and course of Alzheimer's disease. *Acta Psychiatr Scand*, v 111, p. 367-71, 2005.

WEINTRAUB, M. S.; EISENBERG, S.; BRESLOW, J. L. Dietary fat clearance in normal subjects is regulated by genetic variation in apolipoprotein E. *J Clin Invest*, v. 80, n. 6, p. 1571-7, 1987.

WEISGRABER, K. H.; RALL, S. C. JR.; MAHLEY, R. W. Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. *J Biol Chem*, v. 256, n. 17, p. 9077-83, 1981.

WEISS L.; FISCHER, E.; HAEFFNER-CAVAILLON, N.; et al. The human C3b receptor (CR1). *Adv Nephrol Necker Hosp*, v. 18, p. 249-69, 1989.

WHITMER, R. A.; GUNDERSON, E. P.; BARRETT-CONNOR, E.; et al. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ*, v. 330, n. 7504, p.1360, 2005.

WILD, S.; ROGLIC, G.; GREEN, A.; et al. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, v. 27, p. 1047-53, 2004.

WILLIAMS, J. W.; PLASSMAN, B. L.; BURKE, J.; BENJAMIN, S. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. v. 193, p. 1-727, 2010.

YAFFE, K.; BLACKWELL, T.; KANAYA, A. M et al. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology*, v. 63, p. 658-63, 2004.

YANG, Y. H.; ROE, C. M.; MORRIS, J. C. Relationship between late-life hypertension, blood pressure, and Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, v. 26, n. 6, p. 457-62, 2011.

YAMADA, M.; KASAGI, F.; SASAKI, H.; et al. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc*, v. 51: 410–14, 2003.

ZHAO, Q.; TANG, X. C. Effects of huperzine A on acetylcholinesterase isoforms in vitro: comparison with tacrine, donepezil, rivastigmine and physostigmine. *Eur J Pharmacol*, v. 455, n. 2-3, p. 101-7, 2002.

ZHU, C. W.; SANO, M. Economic considerations in the management of Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*, v. 1, p. 143-154, 2006.

ZULIANI, G.; CAVALIERI, M.; GALVANI, M.; et al. Relationship between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and dementia in the elderly. The InChianti study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, v. 65, n. 5, p. 559-64, 2010.

APÊNDICE A

From: <jagseditorial@gmail.com>

Date: 2012/11/8

Subject: HIGH CORTISOL LEVELS ARE ASSOCIATED WITH COGNITIVE IMPAIRMENT NO-DEMENTIA (CIND) AND DEMENTIA - Manuscript JAGS-1309-CI-Nov-12

To: karinabgb@gmail.com

Dear Dr. Gomes:

Your manuscript entitled, HIGH CORTISOL LEVELS ARE ASSOCIATED WITH COGNITIVE IMPAIRMENT NO-DEMENTIA (CIND) AND DEMENTIA, has been successfully uploaded to the Journal of the American Geriatrics Society. We have assigned your paper manuscript number:

JAGS-1309-CI-Nov-12.

The manuscript will be reviewed by an appropriate member of the editorial board and may be subject to further review by qualified referees. As corresponding author, you will receive future communications via e-mail. You can keep track of your manuscript by logging on periodically to the JAGS ManuscriptCentral, (<http://mc.manuscriptcentral.com/jags>) where the status on your manuscript will be displayed in the Author Center.

We are pleased that you have selected the Journal of the American Geriatrics Society for submission of your manuscript.

Sincerely,

Flory Ferns-James
Journal of the American Geriatrics Society
Los Angeles, CA 90073
Phone: ☎ (310) 481-0731
Email: jagseditorial@gmail.com

APÊNDICE B

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP


Parecer nº. ETIC 126/07

**Interessado(a): Prof. Paulo Caramelli
Depto. Clínica Médica
Fac. Medicina -UFMG**

DECISÃO

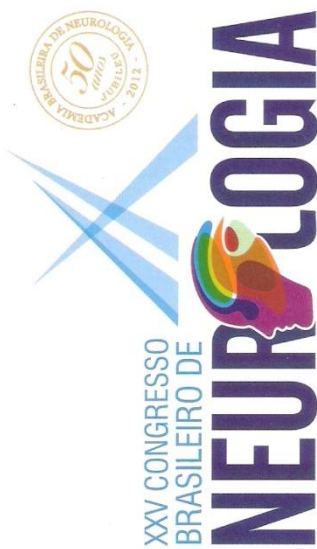
O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 27 de abril de 2007, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **“Estudo Pietá: investigação epidemiológica sobre envelhecimento cerebral bem sucedido em Caeté (MG)”** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP-UFMG

APÊNDICE C

CERTIFICADO




Certificamos que

VIVIAN PROENÇA LARA

apresentou o trabalho: "FREQUÊNCIA ALÉLICA E GENOTÍPICA DOS POLIMORFISMOS NO GENE DA APOLIPOPROTEÍNA E EM IDOSOS COM DEMÊNCIA, COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO NÃO-DEMÊNCIA E SAUDÁVEIS", de autoria de: **Vivian Proença Lara, Karina Braga Gomes Borges, Antonio Lucio Teixeira, João Carlos Barbosa Machado, Henrique Cerqueira Guimarães, Rogério Gomes Beato, Paulo Caramelli, na S. Tema Livre – Dia 6 – Tarde – Sala 1, do XXV Congresso Brasileiro de Neurologia** realizado no Centro de Convenções de Goiânia, na cidade de Goiânia - Goiás, no período de 04 a 08 de agosto de 2012.

Goiânia - GO, 08 de agosto de 2012


Dr. Delson José da Silva
Presidente do XXV Congresso
Brasileiro de Neurologia


Dr. Paulo César Ragazzo
Presidente da Comissão Científica do
XXV Congresso Brasileiro de Neurologia


Dra. Denise Susterilli Diniz
Tesoureira do XXV Congresso
Brasileiro de Neurologia



PROMOÇÃO E
REALIZAÇÃO:

APOIO:

song
SISTEMA DE GESTÃO DE CONTEÚDOS

PATROCÍNIO PLATINA:



certificamos que
VIVIAN PROENÇA LARA

participou do

Salvador **46°**
Congresso Brasileiro
de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial
Exposição Técnico-Científica
4 a 7 de setembro de 2012
Centro de Convenções da Bahia

A Evolução do Diagnóstico na Medicina Laboratorial

Como ganhador do prêmio de 5º lugar – Menção Honrosa - do tema livre **"FREQUÊNCIA ALÉLICA E GENOTÍPICA DOS POLIMORFISMOS NO GENE DA APOLIPOPROTEÍNA E EM IDOSOS COM DEMÊNCIA, COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO NÃO-DEMÊNCIA E SAUDÁVEIS"** na categoria pôster, tendo como co-autores CARAMELLI, P.; CARVALHO, M. D. G.; FERNANDES, A. P.; BORGES, K. B. G.


José Carlos Lima

Presidente do 46º Congresso
 Brasileiro de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial


Ulysses Moraes de Oliveira

Coordenador da Comissão Científica do 46º Congresso
 Brasileiro de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial


Paulo Sérgio Roffé Azevedo

Presidente da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica /
 Medicina Laboratorial

realização



certificamos que

VIVIAN PROENCA LARA

participou do

Salvador 46°
Congresso Brasileiro
de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial
 Exposição Técnico-Científica
4 a 7 de setembro de 2012
 Centro de Convenções da Bahia

A Evolução do Diagnóstico na Medicina Laboratorial

na qualidade de autor responsável do tema livre "**COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DE CORTISOL SÉRICO ENTRE IDOSOS COM DEMÊNCIA, COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO NÃO-DEMÊNCIA E SAUDÁVEIS**" selecionado para apresentação oral, tendo como co-autores "CARAMELLI, P., CARVALHO, M. D. G., FERNANDES, A. P., BORGES, K. B. G.".


José Carlos Lima

Presidente do 46° Congresso
 Brasileiro de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial


Ulysses Moraes de Oliveira

Coordenador da Comissão Científica do 46° Congresso
 Brasileiro de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial


Paulo Sérgio Róffé Azevedo

Presidente da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica /
 Medicina Laboratorial

realização



certificamos que

VIVIAN PROENÇA LARA

participou do

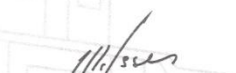
Salvador 46°
Congresso Brasileiro
de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial
 Exposição Técnico-Científica
4 a 7 de setembro de 2012
 Centro de Convenções da Bahia

A Evolução do Diagnóstico na Medicina Laboratorial

Como ganhador do 3º lugar do prêmio Evaldo Melo - Inscrição no congresso da SBPC/ML em 2013 – com o tema livre **"COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DE CORTISOL SÉRICO ENTRE IDOSOS COM DEMÊNCIA, COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO NÃO-DEMÊNCIA E SAUDÁVEIS"** na categoria de apresentação oral, tendo como co-autores CAMELLI, P.; CARVALHO, M. D. G.; FERNANDES, A. P.; BORGES, K. B. G.


José Carlos Lima

Presidente do 46º Congresso
 Brasileiro de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial


Ulysses Moraes de Oliveira

Coordenador da Comissão Científica do 46º Congresso
 Brasileiro de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial


Paulo Sérgio Róffé Azevedo

Presidente da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica /
 Medicina Laboratorial

realização

