

Universidade Federal de São Carlos – UFSCar
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS
Programa de Pós-Graduação em Gerontologia – PPGGero

**DIABETES NÃO CONTROLADO E TRAJETÓRIA DE DECLÍNIO DA
FUNÇÃO COGNITIVA: HÁ DIFERENÇAS ENTRE HOMENS E
MULHERES E NOS DOMÍNIOS AFETADOS?**

Natália Cochar Soares

São Carlos - SP
2022

**DIABETES NÃO CONTROLADO E TRAJETÓRIA DE DECLÍNIO DA
FUNÇÃO COGNITIVA: HÁ DIFERENÇAS ENTRE HOMENS E
MULHERES E NOS DOMÍNIOS AFETADOS?**

Natália Cochar Soares

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia da Universidade Federal de São Carlos para obtenção do título de Mestre em Gerontologia.

Orientador: Prof. Dr. Tiago da Silva Alexandre.

São Carlos - SP
2022

APOIO FINANCEIRO

Este trabalho foi realizado com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (processos 2020/02040-3 e 2018/13917-3) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES (código 001).

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, além de todo meu caminho de estudos,

Aos meus pais **Marco** e **Virginia**,

À minha irmã **Marina**,

Ao meu esposo **Gabriel** e nossa querida filha **Emanuele**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus**, por ter criado os caminhos em minha vida, colocando pessoas queridas ao meu lado, e ter me dado força e saúde para enfrentar os desafios, como também para vivenciar momentos incríveis.

Ao professor **Dr. Tiago da Silva Alexandre**, que me acompanha desde a graduação, tendo sido meu orientador de Iniciação Científica e agora de Mestrado. Obrigada pela oportunidade e confiança e por tudo que me proporcionou, compartilhando seus valiosos conhecimentos e contribuindo para meu aprendizado que foi essencial para finalizar mais essa etapa. Esta dissertação é resultado de esforços mútuos, graças à dedicação que tem com todos os seus alunos.

Aos membros do **LEPEN**, grupo de pesquisa que tanto admiro pelos trabalhos de excelência, obrigada pela cordialidade e troca de experiências que me fizeram crescer ainda mais como pesquisadora e como pessoa.

Aos participantes e a todos os pesquisadores do Estudo *ELSA*, especialmente aos professores **Dr. Cesar de Oliveira** e **Dr. Andrew Steptoe**, pela disponibilidade da base de dados que tornou possível a realização deste trabalho.

Ao Departamento de Gerontologia (**DGero**) e Programa de Pós-Graduação em Gerontologia (**PPGGero**), pela colaboração e recursos oferecidos a nós estudantes vinculados ao Programa.

Aos amigos, parceiros, professores e funcionários do Departamento que de alguma forma me ajudaram durante minha trajetória, até mesmo em uma simples conversa que nos estimula a seguir em frente.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (**FAPESP**) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (**CAPES**), pelo auxílio financeiro que foi fundamental para o bom desenvolvimento da pesquisa, além de incentivarem a evolução científica em nosso país.

À professora **Dra. Claudia Kimie Suemoto** e ao professor **Dr. Márton Juliano Romero Aliberti**, pelas excelentes contribuições na minha banca de qualificação, as quais foram indispensáveis para o aperfeiçoamento deste trabalho.

À professora **Dra. Claudia Kimie Suemoto** e ao professor **Dr. Cesar de Oliveira**, por terem aceitado contribuir na finalização do meu mestrado, um momento tão esperado e especial. Sinto-me honrada em tê-los participando da minha banca de defesa.

Aos meus pais, **Marco Antonio e Maria Virginia**, que sempre estabeleceram a educação das filhas como prioridade em suas vidas, muitas vezes renunciando seus próprios objetivos em prol do nosso futuro. Obrigada por todo amor, suporte, cuidado e sábios conselhos, permitindo que essa conquista se tornasse realidade.

À minha irmã, **Marina**, com quem posso contar em todos os momentos, pelo carinho e ombro amigo, me dando forças sempre que eu precisava.

Ao meu esposo, **Gabriel**, pelo companheirismo, que sempre me incentivou a estudar e buscar meus sonhos, fazendo-me acreditar que eu era capaz, além de todo apoio que me proporciona. E à nossa filha, **Emanuele**, por ser a fonte e motivo de toda minha dedicação, e tornar os meus dias mais felizes.

Muito obrigada a todos que de alguma forma fizeram parte de mais essa fase que se conclui em minha vida, levarei comigo as memórias que criamos juntos.

RESUMO

Introdução: Apesar da alta prevalência de diabetes mellitus do tipo 2 e das suas conseqüentes complicações, há ainda escassez de estudos longitudinais que avaliem o declínio cognitivo considerando casos não controlados da doença. **Objetivo:** Analisar a trajetória da função cognitiva, em análises estratificadas por sexo, de acordo com a presença e controle do diabetes durante oito anos de acompanhamento. **Método:** Foram utilizados dados de 3.984 participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (Estudo *ELSA*), sendo 1.752 homens e 2.232 mulheres. Os desfechos do estudo foram o desempenho nos domínios cognitivos memória, função executiva e orientação temporal, além da cognição global. O desempenho cognitivo em cada teste foi padronizado em z-escore por escolaridade e idade. A exposição foi classificada em indivíduos sem diabetes, com diabetes controlado e com diabetes não controlado. Para as análises de trajetória da cognição global e dos domínios cognitivos foram utilizados modelos mistos lineares generalizados para homens e mulheres, separadamente, e controlados por variáveis sociodemográficas, comportamentais e condições de saúde. O *Inverse Probability Weighting* (*IPW*) foi utilizado para compensar perdas de seguimento e corrigir o viés de sobrevivência, comuns em estudos longitudinais. **Resultados:** Não foram encontradas diferenças entre o z-escore da cognição global e dos domínios cognitivos de acordo com o estado de diabetes na linha de base tanto em homens quanto em mulheres. Durante os oito anos de acompanhamento, mulheres com diabetes não controlado apresentaram maior declínio nos z-escores de cognição global - 0,037 dp por ano (IC95% - 0,073; - 0,001) e de função executiva - 0,049 dp por ano (IC95% - 0,092; - 0,007) quando comparadas às que não tinham diabetes. Não houve diferença nas trajetórias dos domínios cognitivos memória e orientação temporal em função do estado de diabetes nas mulheres. Em homens não houve diferença nas trajetórias da cognição global bem como em nenhum domínio cognitivo em função do estado de diabetes. **Conclusão:** Mulheres que não controlam adequadamente a glicemia possuem mais risco de declínio cognitivo. A cognição global e o domínio função executiva parecem ser mais afetados pelo diabetes não controlado do que os domínios memória e orientação temporal. O sexo parece exercer influência nesta relação, uma vez que entre homens não houve associação na trajetória da função cognitiva de acordo com o estado de diabetes. Dessa forma, o controle glicêmico, especialmente em mulheres, é essencial para manutenção da função cognitiva.

Palavras-chave: cognição global, declínio cognitivo, diabetes mellitus, diferenças de sexo, fluência verbal, função executiva.

ABSTRACT

Background: Despite the high prevalence of type 2 diabetes mellitus and its consequent complications, there is still a lack of longitudinal studies that analyze the cognitive decline considering disease uncontrolled cases. **Objective:** To analyze the trajectory of cognitive function, in analyzes stratified by sex, according to the presence and control of diabetes during eight years of follow-up. **Method:** Data from 3,984 participants from English Longitudinal Study of Ageing (ELSA Study) were used, 1,752 men and 2,232 women. The study outcomes were the performance of cognitive domains memory, executive function, temporal orientation, in addition the global cognition. Cognitive performance in each test was standardized as z-score by schooling and age. Exposure was classified into participants without diabetes, with controlled diabetes and with uncontrolled diabetes. For the trajectory analyzes of the global cognition and cognitive domains, generalized linear mixed models were used for men and women, separately, and controlled by sociodemographic, behavioral and health conditions variables. Inverse Probability Weighting (IPW) was used to compensate losses of follow-up and to correct survival bias, common in longitudinal studies. **Results:** No differences were found between the z-score of global cognition and cognitive domains according to baseline diabetes status in either men or women. During eight years of follow-up, women with uncontrolled diabetes had a greater decline in global cognition z-scores - 0.037 sd per year (95%CI - 0.073; - 0.001) and executive function - 0.049 sd per year (95% CI - 0.092; - 0.007) when compared to those who did not have diabetes. There was no difference in the trajectories of the memory and temporal orientation cognitive domains as a function of diabetes status in women. In men, there was no difference in global cognition trajectories as well as in any cognitive domains according to diabetes status. **Conclusion:** Women who do not control adequately the blood glucose have a greater risk of cognitive decline. Global cognition and the executive function domain seem to be more affected by uncontrolled diabetes than the memory and temporal orientation domains. Gender seems to influence this relationship, since among men there was no association in the trajectory of cognitive function according to diabetes status. Thus, glycemic control, especially in women, is essential for maintaining cognitive function.

Keywords: cognitive decline, diabetes mellitus, executive function, global cognition, sex differences, verbal fluency.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Desenho completo das ondas e cortes do Estudo *ELSA*.....30
- Figura 2.** Fluxograma da amostra do Estudo – linha de base e período de acompanhamento.....32
- Figura 3.** Fluxograma da amostra do Estudo (material suplementar).....65
- Figura 4.** Gráficos da trajetória da cognição global e da função executiva em 2.232 mulheres do Estudo *ELSA*, ao longo de oito anos de acompanhamento, de acordo com a presença e controle do diabetes (2004 – 2012).....66

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Características sociodemográficas e comportamentais dos 1.752 participantes homens e 2.232 mulheres do Estudo *ELSA* na linha de base de acordo com a presença e controle do diabetes.....62
- Tabela 2.** Características clínicas, antropométricas e bioquímicas dos 1.752 participantes homens e 2.232 mulheres do Estudo *ELSA* na linha de base de acordo com a presença e controle do diabetes.....63
- Tabela 3.** Modelos mistos lineares generalizados ajustados para a trajetória da função cognitiva durante oito anos de acompanhamento de acordo com a presença e controle do diabetes em 1.752 homens e 2.232 mulheres participantes do Estudo *ELSA* (2004 – 2012).....64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)

English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)

Health and Retirement Study (HRS)

Health Survey for England (HSE)

Hemoglobina Glicada (HbA1c)

Índice de Massa Corporal (IMC)

International Collaboration of Longitudinal Studies of Aging (InterCoLAging)

Inverse Probability Weighting (IPW)

Laboratório de Estudos em Epidemiologia e Envelhecimento (LEPEN)

Lipoproteína de alta densidade (HDL)

Lipoproteína de baixa densidade (LDL)

Programa de Pós-Graduação em Gerontologia (PPGGero)

Universidade Federal de São Carlos (UFSCar)

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	12
1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVO	27
3 METODOLOGIA	28
3.1 Delineamento do Estudo.....	28
3.2 Estudo <i>ELSA</i>	28
3.3 Amostra	31
3.4 Desfechos.....	33
3.5 Exposição.....	35
3.6 Variáveis de Controle	36
3.7 Análise Estatística.....	37
3.8 Aspectos Éticos.....	39
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	40
4.1 ARTIGO CIENTÍFICO	41
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	67

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho foi realizado de acordo com as normas do Programa de Pós-Graduação em Gerontologia (PPGGero) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e desenvolvido no Laboratório de Estudos em Epidemiologia e Envelhecimento (LEPEN) sediado na mesma Universidade.

Esta dissertação está inserida em uma das linhas de pesquisa do orientador: “Transtornos mentais neurocognitivos: epidemiologia, fatores associados e instrumentos de avaliação”, como também na linha de pesquisa do PPGGero: “Saúde, Biologia e Envelhecimento”.

O LEPEN é financiado pelo CNPQ (Processos Número 303577/2020-7 e 303981/2017-2) e pela FAPESP (Projeto Jovem Pesquisador sob o Processo Número 2018/13917-3) e nele está sediado o *International Collaboration of Longitudinal Studies of Aging (InterCoLAgIng)*, um consórcio internacional de estudos longitudinais envolvendo o *ELSA Study (English Longitudinal Study of Ageing)*, o *MHAS Study (Mexican Health and Aging Study)* e o Estudo ELSI (Estudo Longitudinal da Saúde e Bem Estar dos Idosos Brasileiros), sendo todos esses estudos longitudinais de múltiplas coortes. O *InterCoLAgIng* é coordenado pelo orientador da presente dissertação e está sediado no Departamento de Gerontologia da UFSCar, tendo por objetivo unir esforços numa colaboração internacional envolvendo estudos longitudinais.

Foram utilizados dados do Estudo *ELSA* para realização deste trabalho, desenvolvido durante o mestrado. O presente estudo analisou a trajetória da função cognitiva, tanto da cognição global quanto dos domínios cognitivos memória, orientação temporal e função executiva, de acordo com a presença e controle de diabetes mellitus dos participantes ingleses, em um período de acompanhamento de oito anos. O resultado dos testes cognitivos foi padronizado em z-escore, o qual foi calculado para cada estrato de escolaridade (0-11, 12 a 13 e 14 anos de estudo ou mais) e idade dos indivíduos (50-59, 60-69, 70-79 e 80 anos ou mais).

As análises foram estratificadas por sexo, uma vez que se percebe diferenças entre homens e mulheres com relação ao diabetes e função cognitiva (ESC, 2021; IDF, 2021; LEVINE et al., 2021; TONOLO, 2021; RITTER et al., 2020; RUSSELL, JONES, NEWHOUSE, 2019; MCEWEN, MILNER, 2017; UPADHAYAY, GURAGAIN, 2014).

Os resultados desta dissertação mostraram que mulheres com diabetes e que não controlam adequadamente os níveis glicêmicos, tiveram maior declínio na cognição global e na função executiva em comparação àquelas sem diabetes durante os oito anos de acompanhamento. Dessa forma, a função executiva parece ser mais afetada pelo diabetes não controlado do que os domínios cognitivos memória e orientação temporal.

Lista de referências de artigos (publicados, submetidos ou em fase de submissão), patentes, eventos/resumos, prêmios, participação em projetos de pesquisa e extensão ou outros produtos desenvolvidos pela aluna durante o mestrado:

1. Produções científicas:

1.1 Artigos completos publicados em periódicos:

*** Os autores abaixo destacados em cor azul são parceiros internacionais.**

COCHAR-SOARES, N; DE CARVALHO, DHT; DE ANDRADE, FB; CASTRO-COSTA, E; DE OLIVEIRA, C; LIMA-COSTA, MF; ALEXANDRE, TS. Does undiagnosed diabetes mitigate the association between diabetes and cognitive impairment? Findings from the ELSI-Brazil study. Journal of Diabetes (Online), v. 1, p. 01-10, 2020. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13074>

COCHAR-SOARES, N; DELINOCENTE, MLB; DATI, LMM. Fisiologia do envelhecimento: da plasticidade às consequências cognitivas. Revista de Neurociências, v. 29, p. 01-28, 2021. <https://doi.org/10.34024/rnc.2021.v29.12447>

2. Demais produções científicas:

2.1 Capítulo de livro submetido para publicação:

Realí, CTP; de Almeida, MPOMP; **Cochar-Soares, N; Cominetti, MR; Alexandre, TS; Varoto, VAG.** Geriatria e Gerontologia. In: Zazzetta, MS; Inouye, K. Temas em Gerontologia. Editora EdUFSCar. Série Apontamentos.

3. Produção técnica:

3.1 Entrevista na mídia:

COCHAR-SOARES, N; ALEXANDRE, TS. Pesquisa da UFSCar comprova que diabetes causa problema na memória. 2020. (Programa de rádio ou TV/Entrevista). Jornal da EPTV 2ª Edição - São Carlos/Araraquara. Link da matéria: <https://globoplay.globo.com/v/8898204/>

4. Apresentação de trabalho:

O resumo derivado desta dissertação foi apresentado em pôster digital, no formato de vídeo, no 12º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia – GERP, que ocorreu entre os dias 05 e 09 de abril de 2022, na modalidade online.

5. Resumos publicados em anais de congressos:

O resumo apresentado no 12º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, citado no tópico anterior, foi publicado nos Anais do Evento.

6. Participação em eventos científicos:

- Curso online - Covid-19: O exílio do sujeito em sua própria casa. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP (2020).
- Curso online: Distúrbios de sono em tempos de COVID-19. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP (2020).
- VII Jornada de Estudos em Gerontologia. 2020. (Encontro).
- III Interligas Paulista de Geriatria e Gerontologia (online). 2020. (Congresso).
- Congresso Internacional Interdisciplinar da Saúde do Idoso. 2020. (Congresso).
- Ciclo - Conhecimento, Saúde e Qualidade de Vida em tempos de COVID-19. 2020. (Outra).
- XXII Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia. 2021. (Congresso).
- I Encontro Virtual LEPEN - "Envelhecimento musculoesquelético: epidemiologia e análise de dados longitudinais". 2021. (Encontro).
- I Congresso Nacional em Ciências do Envelhecimento: desafios da contemporaneidade. 2021. (Congresso).
- Diretriz 2021 SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. 2021. (Encontro).

- Cobertura Online Internacional *ADA (American Diabetes Association)* 2021 - SBD. 2021. (Encontro).

7. Participação em projetos de pesquisa:

A aluna é integrante do *International Collaboration of Longitudinal Studies of Aging – InterCoLAgIng*, um consórcio de estudos longitudinais envolvendo o *ELSA Study (English Longitudinal Study of Aging)*, o *MHAS Study (Mexican Health and Aging Study)* e o Estudo ELSI (Estudo Longitudinal da Saúde e Bem Estar dos Idosos Brasileiros), sendo estes estudos longitudinais de múltiplas coortes, a fim de unir esforços numa colaboração internacional, o qual recebe apoio financeiro do CNPQ – Processo Número 303981/2017-2.

8. Disciplinas cursadas durante o mestrado:

As disciplinas cursadas totalizaram 55 créditos, 20 a mais que a quantidade mínima exigida pelo PPGGero, e foram avaliadas com conceito A. Sendo elas: Métodos de Pesquisa Aplicados à Gerontologia (2020); Fundamentos Teóricos da Gerontologia (2020); Seminários Avançados de Pesquisa em Gerontologia (2020); Delineamento de Estudos e Medidas de Associação e Risco Aplicados à Gerontologia (2020); Tópicos em Saúde, Biologia e Envelhecimento: Análises de Dados Epidemiológicos (2020) e Bioestatística (2021).

A aluna também cursou a disciplina “Neurociência em Pauta” do Programa de Pós-Graduação em Neurologia e Neurociências da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP (2020), bem como a disciplina “Modelos de Regressão aplicados em Epidemiologia I, II e III” na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo – USP (2021), aprovada em ambas com conceito A.

Link do currículo Lattes e ORCID

Currículo Lattes disponível em: <http://lattes.cnpq.br/2087725285261320>

ORCID disponível em: <https://orcid.org/0000-0002-8704-8837>

Breve descrição da dissertação para o público leigo:

Mulheres que não controlam adequadamente o diabetes apresentam maior declínio cognitivo ao longo do tempo, tanto na cognição global quanto na função executiva, que se trata de um conjunto de habilidades mentais essenciais para realização de atividades diárias e manutenção da independência e autonomia. Sendo assim, é extremamente importante o controle do diabetes para manter o bom funcionamento cognitivo, bem como a qualidade de vida do indivíduo.

1 INTRODUÇÃO

A população mundial vem sofrendo um processo de transição demográfica, caracterizado pela redução das taxas de fecundidade e mortalidade, bem como melhor controle e tratamento de doenças infecciosas, acarretando, conseqüentemente, num processo de transição epidemiológica, em que ocorre maior prevalência de doenças crônicas não transmissíveis como, por exemplo, o diabetes mellitus do tipo 2 (RAMOS, VERAS, KALACHE, 1987; LEBRÃO, 2007).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2020), é considerada idosa a pessoa com idade a partir de 60 anos em países em desenvolvimento e a partir de 65 anos em países desenvolvidos, como a Inglaterra. Ainda, de acordo com dados da OMS (2020), em 1980 havia cerca de 382 milhões de pessoas no mundo com 60 anos de idade ou mais e, em 2020, este número aumentou 2,5 vezes, passando para cerca de 1 bilhão de idosos, representando 13,5% da população mundial. Ademais, a projeção para 2050 é de 2,1 bilhões de pessoas idosas em todo o mundo.

Sabe-se que o processo de envelhecimento pode levar ao comprometimento da função cognitiva, manifestando-se mais rapidamente a partir dos 50 anos de idade. Diante desse contexto e do crescente aumento no número de idosos, o declínio cognitivo é considerado um problema de saúde pública à medida que impacta negativamente em questões pessoais, familiares e sociais e, conseqüentemente, aumento dos custos com saúde pública (FLETCHER et al., 2018).

A função cognitiva é caracterizada pela capacidade de processamento de informações, aprendizagem e utilização do conhecimento, um processo essencial para a realização de atividades diárias e que envolve interações de diferentes regiões do cérebro. Por isso, a cognição engloba seis domínios cognitivos: memória, função executiva, orientação temporal, linguagem, percepto motor e cognição social (APA, 2014).

No que tange à memória, esta é responsável pela aquisição, armazenamento e evocação de informações, sendo que a evocação é também conhecida como aprendizado ou aprendizagem. Existem dois tipos de armazenamento: a aquisição, que se refere ao instante em que o sistema nervoso recebe a informação por meio de estruturas sensoriais, e a consolidação, que diz respeito ao armazenamento da informação. Após o processo de retenção ocorre a evocação, espontânea ou voluntária, que consiste na recuperação das informações armazenadas (JUNIOR, FARIA, 2015).

Além disso, a memória pode ser classificada em sensorial, responsável por reter informações recebidas através dos sentidos; em memória de trabalho ou imediata, aquela que possibilita ao indivíduo o gerenciamento de informações que estão transitando pelo cérebro; ou em memória de longa duração ou tardia, responsável pelo armazenamento por alguns minutos, dias ou anos (JUNIOR, FARIA, 2015).

Quanto à função executiva, é um domínio cognitivo definido como um conjunto de habilidades que permitem a realização de ações voluntárias, através da capacidade de elaboração de estratégias, planejamento e resolução de problemas. Desse modo, a função executiva é responsável pela flexibilidade cognitiva e tomada de decisões, sendo os lobos frontais direito e esquerdo os responsáveis por tal domínio (APA, 2014; JUNIOR, MELO, 2011).

A orientação temporal também é um importante ponto na composição da avaliação e evolução neurológica e pode ser definida como a capacidade de percepção entre posições, direções e pontos no tempo e espaço como, por exemplo, processamento de informações sobre data, estação do ano e organização de hábitos cotidianos. Essa habilidade cognitiva é essencial para o comportamento do indivíduo, uma vez que permite à pessoa ter consciência de sua própria existência e do contexto em que se situa em determinado momento, em relação à ordem e sucessão dos fatos ocorridos (COSTA et al., 2020; PEER, LYON, ARZY, 2014).

O envelhecimento cognitivo diz respeito ao declínio da função cognitiva que pode ocorrer com o avançar da idade, decorrente de alterações neurológicas. Esse processo se dá devido à degeneração do sistema nervoso central, causando redução no volume do córtex cerebral, conhecido como massa cinzenta, afetando regiões do córtex pré-frontal e lobo temporal, além de redução do volume hipocampal, as quais são importantes para o bom funcionamento de domínios cognitivos como memória, função executiva, orientação temporal e cognição global. O comprometimento da função cognitiva não afeta a funcionalidade do indivíduo na realização de atividades diárias, ao contrário dos casos de demência (BURKE, BARNES, 2006; MOSCOVITCH, 2007; BARTER, FOSTER, 2018).

A atrofia cerebral no envelhecimento é o principal fator contribuinte para o comprometimento da função cognitiva e está relacionada à morte neuronal, diminuição do fluxo sanguíneo, redução na transmissão colinérgica e no metabolismo da glicose nas regiões do cérebro bem como a disfunções nas conexões e sinapses por neurotransmissores (ZILLIOX, 2016; MACENA, HERMANO, COSTA, 2018; BARRETO, 2020).

Embora não se tenha ainda conhecimento sólido em relação ao mecanismo neurobiológico do envelhecimento cognitivo, são também fatores a ele associados o estresse oxidativo e os níveis de inflamação crônica, bem como a convivência com doenças e complicações cardiovasculares e cerebrovasculares, uma vez que fatores de risco vasculares levam à lesão cerebral e acarretam numa diminuição da velocidade e do fluxo de informações cerebrais (FLETCHER et al., 2018; COHEN, MARSISKE, SMITH, 2019). Para além, a presença de algumas doenças crônicas, como o diabetes, pode agravar ainda mais o declínio da função cognitiva (IZQUIERDO, 2018).

O diabetes mellitus do tipo 2 é uma doença multissistêmica, caracterizada pela hiperglicemia, resultante da produção insuficiente do hormônio insulina e/ou resistência insulínica. O diabetes do tipo 2 é verificado entre 90% e 95% dos casos de diabetes e, apesar

de ocorrer em qualquer idade, atinge principalmente adultos e idosos, podendo, a longo prazo, gerar complicações micro e macro vasculares em decorrência do metabolismo anormal da glicose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Ademais, o diabetes é um importante e crescente problema de saúde para todos os países por sua alta prevalência e possíveis complicações adversas o que o coloca entre as dez maiores causas de morte em adultos e idosos. A Federação Internacional de Diabetes estimou que em 2021 havia 537 milhões de pessoas com diabetes, representando 10,5% da população mundial, com projeção de 643 milhões para 2030 e até 2045 há uma previsão de que 783 milhões de pessoas terão diabetes, o que corresponderá a 12,2% da população global. Desse modo, é imprescindível a implementação de estratégias que previnam e combatam o agravamento do diabetes (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021; SAEEDI et al., 2019).

Um dos principais motivos da maior prevalência de diabetes em idosos é a ocorrência de disfunção das células beta, ocasionando menor produção de insulina, além de resistência insulínica em função das alterações fisiológicas decorrentes do processo de envelhecimento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Além das complicações tradicionais que podem ser desencadeadas pelo diabetes como retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica, o diabetes também tem sido responsável por contribuir com agravos na função cognitiva (GREGG, SATTAR, ALI, 2016).

A duração do diabetes e o nível de glicemia podem impactar no tipo e gravidade do declínio cognitivo, ocorrendo estabilização da atrofia cerebral quando realizado o controle glicêmico. A ação da insulina melhora o desempenho da memória e facilita a neuroplasticidade sináptica, enquanto a resistência à insulina associa-se ao acúmulo de proteína beta amiloide (ZILLIOX, 2016).

O diabetes, devido à hiperglicemia crônica, acarreta num aumento de citocinas

inflamatórias no cérebro, causando lesões vasculares que contribuem para a formação de placas de ateroma nos vasos sanguíneos. Conseqüentemente, ocorre a potencialização do efeito das citocinas inflamatórias no córtex cerebral, levando a dano e morte neuronal (MANSCHOT et al., 2007). Vale ressaltar que episódios frequentes de hipoglicemia também podem causar morte celular por conta da falta de energia (STRACHAN et al., 2011).

Em pessoas idosas o controle glicêmico deve ser feito cuidadosamente, uma vez que são mais propensas a vivenciar episódios de hipoglicemia, no entanto ainda não há consistência quanto aos valores de referência para controle do diabetes que sejam eficazes na prevenção ou tratamento do declínio cognitivo (SRIKANTH et al., 2020). Ademais, a maior chance de ocorrer hipoglicemia em idosos está relacionada à deficiência de insulina, por conta de dificuldades em realizar atividades de autocuidado como monitoramento da glicemia, ajuste da dose de insulina, ingestão de medicamentos ou aderência a tratamento não medicamentoso (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2021).

Diversos estudos já evidenciaram a relação da presença e/ou controle do diabetes com a piora da função cognitiva. Uma meta-análise que avaliou 15 estudos, sendo nove transversais e seis prospectivos, teve o objetivo de compreender a variação da influência do diabetes nos domínios cognitivos entre os estudos com amostra de pessoas de 50 anos de idade ou mais. Os resultados da meta-análise mostraram que pessoas com diabetes apresentavam pior desempenho nos domínios cognitivos memória e função executiva (SADANAND, BALACHANDAR, BHARATH, 2016). Entretanto, há diversas lacunas na meta-análise que justifiquem a realização do nosso estudo como, por exemplo, alguns dos estudos revisados utilizaram apenas o autorrelato para verificação do diabetes, os autores não revisaram trabalhos que analisaram casos não controlados de diabetes, além de não ter sido avaliado o domínio cognitivo orientação temporal.

Pappas et al. (2019) em um estudo transversal com 117 participantes com idade acima

de 60 anos tinham como objetivo avaliar a influência dos níveis de glicose no sangue sobre a função cognitiva de idosos por meio de testes neuropsicológicos. A memória verbal, informações compostas por palavras faladas ou escritas, foi verificada pelo teste *Rey Auditory Verbal Learning (RAVLT)* e a memória de trabalho, que se refere à capacidade de armazenar temporariamente uma informação, foi avaliada por meio de três testes incluindo o *Digit Span Forward and Backward* e o *Trail Making Test A*, enquanto que a função executiva foi mensurada usando os testes *Trail Making Test A* e *Trail Making Test B*.

Os autores observaram uma associação negativa significativa entre os níveis séricos de hemoglobina glicada (HbA1c) e o desempenho da função executiva. No entanto, a análise não foi controlada por doenças cardíacas, acidade vascular cerebral, níveis de colesterol e obesidade, condições essas altamente relacionadas ao diabetes. Ademais, a amostra estudada era pequena e não foi considerado o efeito do controle da glicemia na avaliação da associação entre diabetes e prejuízo cognitivo (PAPPAS et al., 2019).

Callisaya et al. (2019) analisando 705 participantes com idade entre 55 e 90 anos examinaram se o diabetes, mensurado pelo exame de HbA1c, estaria associado a uma maior atrofia cerebral e declínio cognitivo num acompanhamento longitudinal de aproximadamente 4,6 anos. A fluência verbal foi avaliada pelo *Controlled Oral Word Association Test*, a função executiva pelo *Victoria Stroop Test*, a memória de trabalho pelo *digit span subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition*, a atenção por meio do *Victoria Stroop dot test*, a habilidade visuoespacial através do *Rey–Osterrieth Complex Figure Test*, a memória verbal foi verificada usando o *Hopkins Verbal Learning Test* e a memória visual usando a recordação tardia após vinte minutos do *Rey–Osterrieth Complex Figure Test*. A partir desses domínios foi criada uma medida de cognição global e as pontuações foram padronizadas em z-score utilizando a média e desvio padrão da linha de base.

Os principais resultados do estudo evidenciaram um menor volume cerebral em pessoas

com diabetes, avaliado por meio de ressonância magnética e calculado usando regressão linear, bem como uma associação entre diabetes e declínio da memória e da fluência verbal (CALLISAYA et al., 2019). Contudo, embora os autores tenham utilizado a medida de hemoglobina glicada para a avaliação do diabetes, não consideraram os casos não controlados da doença, não controlaram os modelos por variáveis importantes de hábitos de vida relacionadas ao diabetes como, por exemplo, o consumo de álcool e a prática de atividade física, além de não terem realizado análises estratificadas por sexo nem analisado os z-escores por estratos de idade e escolaridade como em nosso estudo.

Um outro estudo longitudinal, realizado por Zheng e colaboradores (2018), acompanhou 5.189 participantes do Estudo *ELSA* com 50 anos de idade ou mais por oito anos com o objetivo de investigar a associação entre os níveis de HbA1c e a trajetória do declínio cognitivo. A memória foi avaliada pela soma das pontuações obtidas na evocação imediata e tardia do teste da lista de palavras, a função executiva foi avaliada pelo teste de fluência verbal enquanto a orientação temporal foi avaliada através de quatro perguntas sobre o dia do mês, mês, ano e dia da semana. As pontuações foram padronizadas em z-escore, entretanto também sem análise por estratos de idade e escolaridade, bem como foi utilizado um z-escore cognitivo global composto pela média das pontuações obtidas nos três testes cognitivos.

Os principais resultados evidenciaram que um incremento de 1 mmol/mol na HbA1c foi significativamente associado a um aumento na taxa de declínio nos z-escores de cognição global (-0.0009 dp por ano, IC 95% -0.0014 ; -0.0003), memória (-0.0005 dp por ano, IC 95% -0.0009 ; -0.0001) e função executiva (-0.0008 dp por ano, IC 95% -0.0013 ; -0.0004). Porém, os modelos não foram ajustados para amenizar a influência das perdas de seguimento nos resultados obtidos. Apesar de terem verificado a mudança nos z-escores cognitivos ao longo do tempo em função dos níveis de HbA1c, não avaliaram o efeito do controle da glicemia nessa associação, por exemplo, utilizando valores de referência da HbA1c para definir o controle do

diabetes ou controlando os modelos pelo uso de medicamentos hipoglicemiantes. Desse modo, os autores ressaltaram a necessidade de estudos futuros com a finalidade de determinar os efeitos do controle ideal do diabetes na taxa de declínio cognitivo (ZHENG et al., 2018).

Apesar de os estudos anteriormente citados terem evidenciado a associação entre diabetes e declínio da função cognitiva, nenhum deles abordou em um único estudo os casos não controlados de diabetes utilizando medida objetiva de avaliação como a hemoglobina glicada, a avaliação da função cognitiva por domínios cognitivos separadamente e pela medida de cognição global, a padronização em z-escore (por estratos de idade e escolaridade) das pontuações nos testes cognitivos e a estratificação das análises entre homens e mulheres. Sendo assim, torna-se essencial a avaliação longitudinal da função cognitiva, na presença de diabetes, principalmente dos casos não controlados e, levando em consideração a diferença de sexo.

Quanto ao efeito do sexo na trajetória da função cognitiva ainda não há um consenso na literatura. A prevalência mundial de diabetes em mulheres com idade entre 20 e 79 anos é ligeiramente menor do que em homens. Foi estimado que em 2021 havia aproximadamente 222,9 milhões de mulheres com diabetes, enquanto que 240,1 milhões de homens conviviam com a doença (IDF, 2021).

O estudo de McCarrey et al. (2016) observou a capacidade cognitiva de pessoas com idade média inicial de 64,1 a 69,7 anos e que foram acompanhadas de 3 a 9 anos. Foram avaliados os domínios cognitivos memória, linguagem, atenção, velocidade perceptuomotora, função executiva e habilidade visuoespacial, além de uma medida geral do estado mental. Os pesquisadores encontraram que, ao longo do tempo, os homens apresentaram taxas mais acentuadas de declínio do que as mulheres, que não mostraram maior declínio estatisticamente significativo em nenhum dos domínios, destacando que as mulheres têm maior resiliência ao declínio cognitivo.

Ainda com relação às diferenças de sexo na função cognitiva, sabe-se que os hormônios

sexuais atuam no Sistema Nervoso Central, influenciando no comportamento das células nervosas. Há indícios de que níveis elevados de estrogênios podem evitar o declínio da memória no caso das mulheres, bem como os andrógenos também são capazes de induzir sinapses no hipocampo em homens. Essa neuroproteção poderia ser explicada pela ação dos hormônios na manutenção da plasticidade sináptica do hipocampo, mas que com o envelhecimento, principalmente na menopausa, a diminuição nos níveis de estradiol pode ocasionar atrofia cerebral, provocando alterações cognitivas (MCEWEN, MILNER, 2017; RUSSELL, JONES, NEWHOUSE, 2019).

Por outro lado, há evidências de que o efeito de altos níveis de estradiol estaria associado a pontuações mais baixas em testes cognitivos, enquanto que homens com uma maior quantidade disponível de testosterona têm apresentado melhores pontuações (TONOLO, 2021; UPADHAYAY, GURAGAIN, 2014).

Sobre a diferença de sexo com relação às condições metabólicas, as mulheres tendem a desenvolver mais complicações macrovasculares. Segundo Tonolo (2021), em um estudo longitudinal, mulheres com diabetes apresentaram um risco cardiovascular 3,5 vezes maior do que aquelas sem diabetes, enquanto que nos homens foi observado um aumento de 2,1 vezes. Em relação ao controle do diabetes, mulheres permanecem expostas por mais tempo ao diabetes não controlado, comparado aos homens, uma vez que por conta da maior prevalência de obesidade elas têm mais dificuldade em manter níveis de glicemia em normalidade (TONOLO, 2021).

Uma meta-análise da *Emerging Risk Factor Collaboration* de 102 estudos prospectivos, mostrou que o diabetes, do tipo 1 ou 2, aumenta duas vezes o risco de desfechos vasculares como, por exemplo, doença coronariana e acidente vascular cerebral, o que pode comprometer o funcionamento cognitivo, ressaltando ainda que o excesso de risco relativo de eventos vasculares com diabetes foi maior em mulheres (ESC, 2021).

Embora haja evidências de diferenças entre homens e mulheres tanto em relação ao diabetes quanto ao desempenho cognitivo, observa-se ainda a inconsistência de resultados, como também a escassez de estudos que avaliem diabetes, controlado ou não controlado, e sua associação com função cognitiva em análises longitudinais estratificadas por sexo. Por isso, faz-se necessária a realização do presente estudo.

Dessa forma, foram testadas as seguintes hipóteses: 1) existe diferença de sexo na associação entre diabetes e declínio da função cognitiva; 2) mulheres com diabetes não controlado possuem maior risco de declínio cognitivo do que as que não têm diabetes.

2 OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi analisar a trajetória da função cognitiva, avaliada pelos domínios cognitivos memória, função executiva, orientação temporal, além de uma medida global de cognição, em indivíduos com mais de 50 anos de idade, em análises estratificadas por sexo, de acordo com a presença e controle do diabetes, durante oito anos de acompanhamento.

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo longitudinal de trajetória que teve como linha de base as informações de 3.984 participantes do *English Longitudinal Study of Ageing* (Estudo *ELSA*) avaliados no ano de 2004 e acompanhados durante oito anos.

3.2 Estudo *ELSA*

O *English Longitudinal Study of Ageing* (*ELSA*) é um estudo longitudinal, bienal, que teve início em 2002 com amostra constituída por indivíduos ingleses, de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 50 anos (STEPTOE, 2013).

Desde 2002, as entrevistas são realizadas a cada dois anos, as quais permitem o levantamento de informações sociodemográficas, econômicas, biológicas e psicológicas dos participantes. As visitas da equipe de enfermagem iniciaram-se em 2004 e são realizadas a cada quatro anos obtendo medidas antropométricas, teste de desempenho físico e coletas sanguíneas para análise de biomarcadores (STEPTOE, 2013). Uma vez que os biomarcadores e medidas antropométricas são fundamentais para o presente estudo, a onda 2 do Estudo *ELSA*, de 2004, foi adotada como linha de base.

A **Figura 1** apresenta o desenho do Estudo *ELSA* com suas respectivas composições amostrais em cada coorte e onda, sendo que, para o presente estudo, foram utilizados os dados da coorte 1, ondas 2, 4 e 6, totalizando oito anos de acompanhamento.

É importante salientar que graças ao *International Collaboration of Longitudinal Studies of Aging* (*InterCoLAgging*) – consórcio de estudos longitudinais financiado pelo CNPQ,

sediado no Departamento de Gerontologia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e coordenado pelo orientador dessa proposta – os dados do Estudo *ELSA* foram disponibilizados para a realização desta pesquisa.

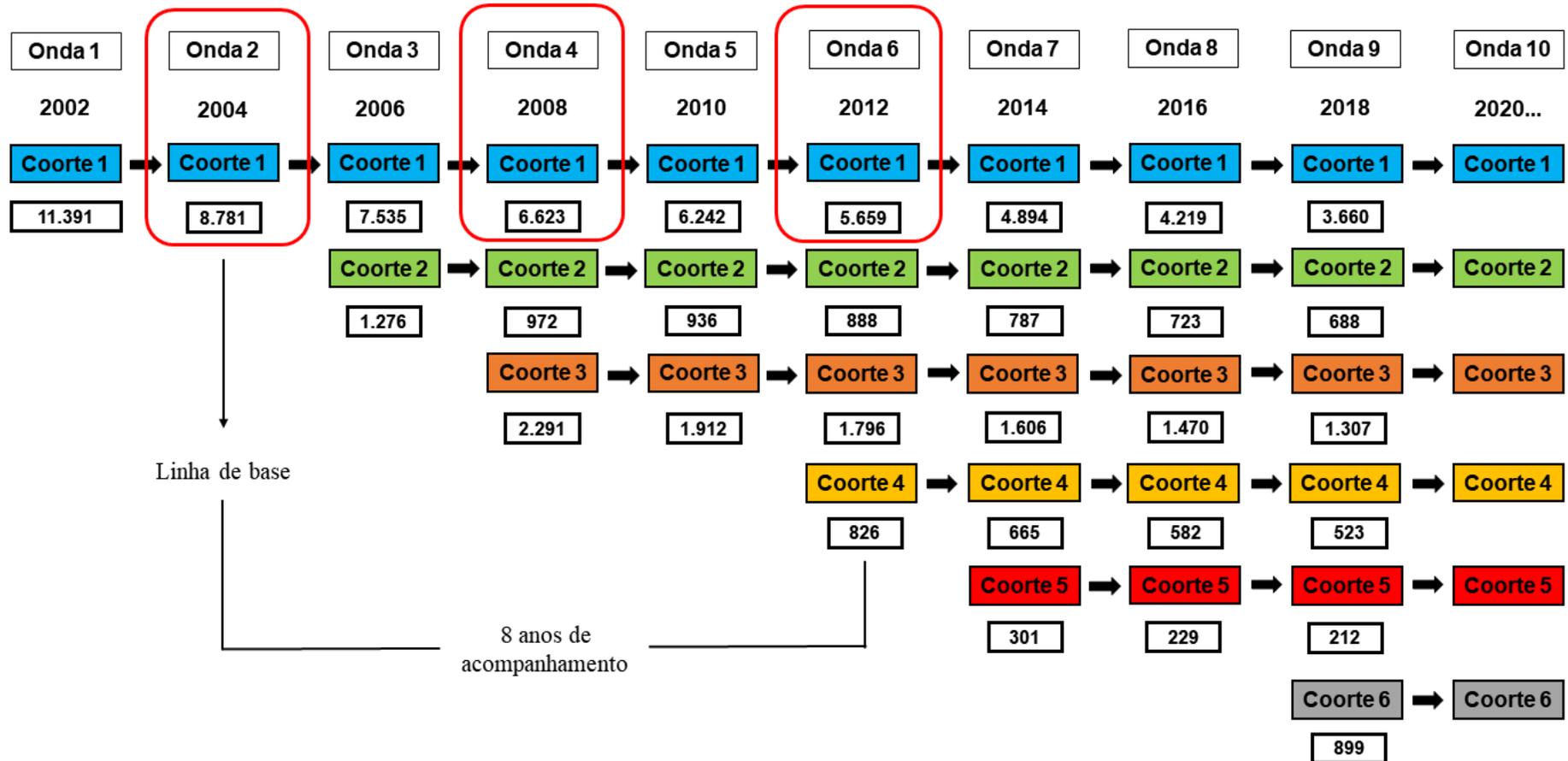


Figura 1. Desenho completo das ondas e coortes do Estudo *ELSA*. Os contornos em vermelho indicam as ondas utilizadas no presente estudo.

3.3 Amostra

Dos 8.781 indivíduos entrevistados na onda 2 do Estudo *ELSA* em 2004, foram excluídos 1.115 que não participaram da avaliação realizada pela enfermagem, totalizando 7.666 participantes. Destes, foram excluídos 1.850 indivíduos por não possuírem medida sanguínea de HbA1c. Dos 5.816 restantes, excluiu-se 1.128 participantes que não apresentavam informações das demais variáveis importantes para o estudo como, por exemplo, o autorrelato de diagnóstico de diabetes, o uso de medicamento hipoglicemiante, a avaliação da memória, função executiva e orientação temporal, bem como os dados das variáveis de controle. Também foram excluídos 26 indivíduos com diagnóstico de demência e, por fim, dos 4.662 restantes, excluiu-se 678 indivíduos já com indício de comprometimento cognitivo, ou seja, que possuíam z-escore cognitivo menor que - 1 desvio padrão (MASEGLIA et al., 2018; APA, 2014).

Dessa forma, a amostra final na linha de base utilizada para a análise de trajetória do presente estudo resultou em 3.984 participantes, sendo 1.752 homens e 2.232 mulheres. Foram reavaliados nas ondas 4 e 6, respectivamente, 3.192 e 2.548 desses indivíduos (**Figura 2**).

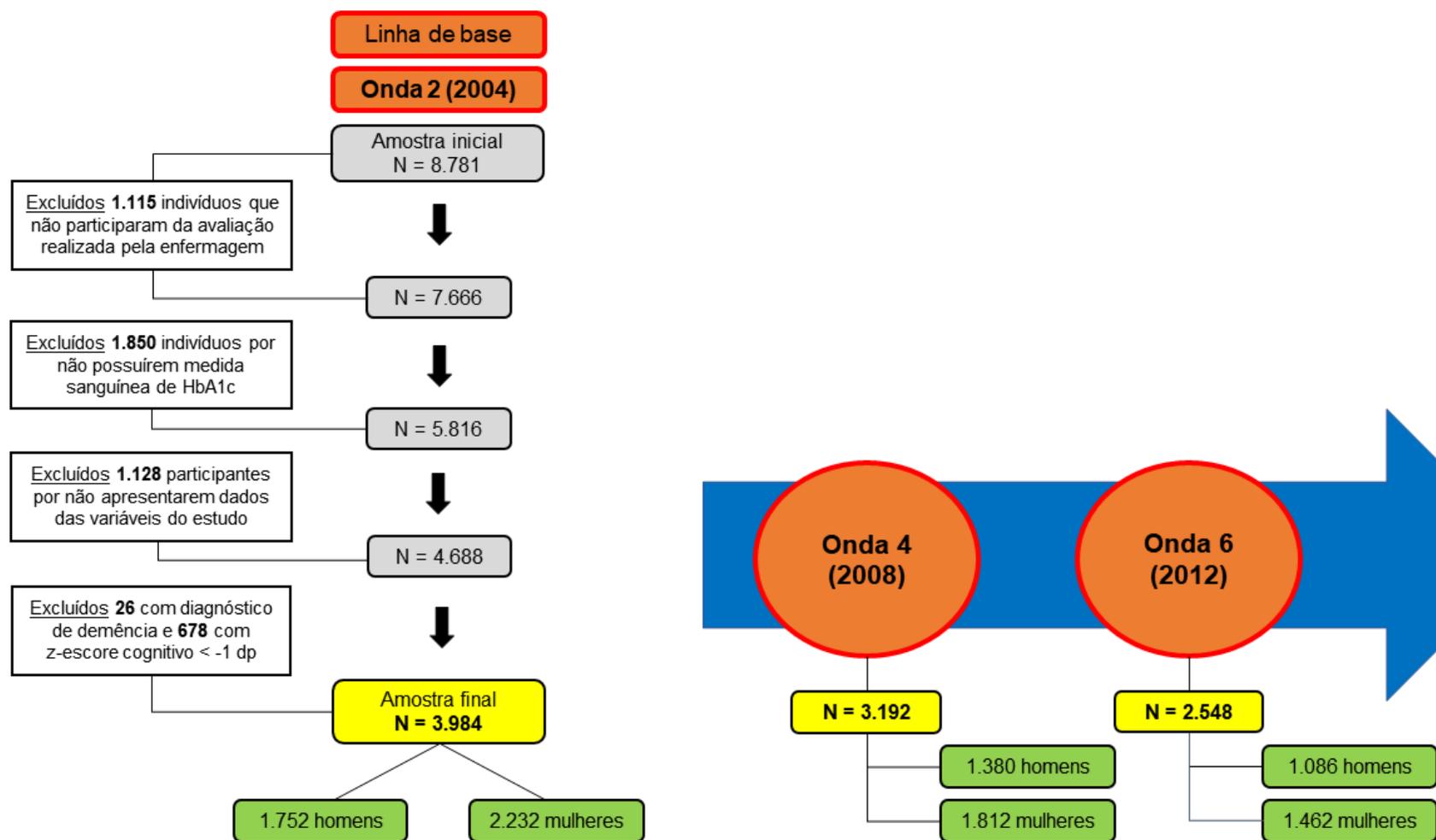


Figura 2. Fluxograma da amostra do estudo – linha de base e período de acompanhamento.

3.4 Desfechos

O presente estudo teve como desfechos os domínios cognitivos memória, função executiva e orientação temporal, além da cognição global, a qual foi composta pelo somatório das pontuações obtidas nos três testes cognitivos utilizados para avaliar os domínios anteriormente citados.

A memória foi baseada na soma dos resultados de recordação imediata e tardia avaliadas pelo teste da lista de palavras, que é um teste de aprendizagem verbal e recordação no qual o participante ouve uma lista de dez palavras comuns, em cada uma das duas tentativas, e é solicitado a lembrá-las. Na primeira tentativa, em que se avalia a memória imediata, o entrevistador solicita ao participante que recorde o maior número possível de palavras imediatamente após ouvir a lista de 10 palavras. Após um intervalo de aproximadamente dois minutos, avalia-se a memória tardia, em que é perguntado ao participante quais das 10 palavras ouvidas anteriormente ele ainda se lembra. Desse modo, o escore obtido no teste é referente à soma de palavras recordadas corretamente (1 ponto por palavra) nas duas tentativas, memória imediata e tardia, variando assim em uma pontuação de 0 a 20 (BAARS et al., 2009).

O *ELSA* usa as listas de palavras desenvolvidas pelo *Health and Retirement Study – HRS*, que conta com quatro versões diferentes, de modo que listas distintas podem ser fornecidas aos participantes em ondas diferentes. Para garantir a padronização, as listas foram apresentadas pelo computador, utilizando uma voz gravada, com verificação de volume para que o entrevistado consiga ouvi-la (HUPPERT, GARDENER, MCWILLIAMS, 2006). O resultado deste teste, assim como o de fluência verbal e orientação temporal, compuseram o escore da cognição global.

Já o teste de fluência verbal foi utilizado para avaliar a função executiva, em que se observa o quão rápido o entrevistado consegue pensar e dizer palavras pertencentes a uma

determinada categoria. Nesse caso, o participante deve dizer a maior quantidade possível de diferentes animais que conseguir se lembrar em um período de um minuto. Para obtenção da pontuação total soma-se a quantidade de animais recordados, salientando que quanto mais alto o escore melhor o desempenho do participante (DREGAN, STEWART, GULLIFORD, 2013).

A orientação temporal foi avaliada por um questionário de quatro perguntas sobre a data, ou seja, dia do mês, mês, ano e dia da semana, em que é marcado um ponto para cada resposta correta, variando, portanto, de 0 a 4 pontos (QIAO et al., 2020). As medidas cognitivas utilizadas neste estudo são utilizadas pelo *ELSA* e foram desenvolvidas pelo *Health and Retirement Study – HRS* (OFSTEDAL, FISHER, HERZOG, 2005).

Por fim, a cognição global foi composta pela somatória dos pontos obtidos em todos os testes de avaliação para cada um dos três domínios cognitivos: memória, função executiva e orientação temporal. Sendo assim, a pontuação da cognição global, ou seja, pontuação total nos três testes cognitivos, variou de 0 a 78 pontos e, quanto mais alto o escore, melhor a função cognitiva.

As variáveis dependentes memória, função executiva, orientação temporal e cognição global foram utilizadas como pontuações z padronizadas (z-escore), amplamente utilizadas em estudos longitudinais que avaliam a função cognitiva (ZHENG et al., 2018; CALLISAYA et al., 2019), através da seguinte equação: $Z = (X - \mu)/\sigma$, onde o valor Z é a medida de quantos desvios padrão um valor da amostra está acima ou abaixo da média de desempenho no teste cognitivo ou escore de cognição global; X representa o desempenho do indivíduo no teste cognitivo ou escore de cognição global; μ indica a média de desempenho no teste cognitivo ou escore de cognição global; σ é o valor do desvio padrão.

Portanto, para composição do z-escore foi calculado o desempenho do participante em cada um dos testes cognitivos e escore de cognição global, bem como a média de desempenho e seu respectivo desvio padrão, para cada estrato etário (50-59, 60-69, 70-79 e 80 anos ou mais)

e estrato de escolaridade, seguindo a classificação inglesa (0-11, 12-13 e 14 anos ou mais), uma vez que já está bem estabelecida a forte influência de tais variáveis no desempenho da função cognitiva (SEBLOVA, BERGGREN, LÖVDÉN, 2020; BERGGREN et al., 2018; OPDEBEECK, MARTYR, CLARE, 2016). Para permitir a comparação e verificar o declínio ao longo do tempo, as médias de desempenho e desvios padrão da linha de base para os estratos etários e de escolaridade foram fixados nas demais ondas.

3.5 Exposição

A exposição foi classificada de acordo com a presença e controle do diabetes tipo 2 de cada indivíduo pelo autorrelato de diagnóstico de diabetes, uso de medicamento hipoglicemiante e medida da HbA1c. Foram classificados como “sem diabetes” os participantes que não relataram diabetes, não tomavam medicamento para diabetes e apresentaram níveis de HbA1c < 6,5%. Foram classificados como tendo “diabetes controlado” aqueles que relataram diabetes, tomavam ou não medicamento para diabetes e apresentaram níveis de HbA1c < 7%; aqueles que não relataram diabetes, não tomavam medicamento para diabetes, mas apresentaram níveis de HbA1c entre 6,5 e 7% e aqueles que não relataram diabetes, mas faziam uso de medicamento para diabetes e apresentaram níveis de HbA1c < 7%. Foram classificados como tendo “diabetes não controlado” os indivíduos que relataram diabetes, tomavam ou não medicamento para diabetes e apresentaram níveis de HbA1c \geq 7% e aqueles que não relataram diabetes, tomavam ou não medicamento para diabetes, porém apresentaram níveis de HbA1c \geq 7% (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018).

O ponto de corte de HbA1c escolhido, pautou-se em estudos anteriores que observaram menor risco de desfechos negativos em pessoas com diabetes quando a HbA1c era < 7%, indicando uma meta razoável de controle glicêmico (ROONEY et al., 2021; IMRAN et al.,

2018).

3.6 Variáveis de Controle

Foram consideradas como variáveis de controle aquelas que, conforme demonstrado pela literatura, estão associadas ao diabetes e/ou ao declínio cognitivo. Tais variáveis foram agrupadas em categorias e serão apresentadas a seguir (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019; EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 2018; FORONI, SANTOS, 2012).

As variáveis **sociodemográficas** foram idade (em anos), centralizada e fixada na linha de base, e riqueza familiar, incluindo riqueza financeira, habitacional e física, como joias e obras de arte (dividida em quintis).

Dentre as variáveis **comportamentais** utilizadas uma delas foi o nível de atividade física, avaliado por três questões retiradas do instrumento “*Physical Activity and Sedentary Behavior Assessment Questionnaire*” (PASBAQ) validado pelo *Health Survey for England* (HSE) (RIVILIS et al., 2011), em que os entrevistados responderam com que frequência (mais de uma vez na semana, uma vez na semana, uma a três vezes ao mês e dificilmente ou nunca) praticavam exercícios físicos vigorosos (corrida, natação, ciclismo, tênis, ginástica aeróbica, musculação), exercícios moderados (jardinagem, limpar o carro, caminhada em passo moderado, dançar ou alongamentos) e leves (aspirar a casa, lavar roupas, reparos domiciliares).

Os participantes foram classificados em ativos (aqueles que praticam atividade física moderada ou vigorosa mais de uma vez por semana) e inativos (que praticam atividade física moderada ou vigorosa uma vez por semana ou menos, ou qualquer frequência de atividade leve) (ALEXANDRE et al., 2019).

Outras variáveis **comportamentais** foram: o tabagismo, sendo os indivíduos

classificados como não fumantes, ex-fumantes e fumantes; e o consumo de álcool, mensurado pelo relato da frequência de consumo semanal de bebidas alcoólicas e categorizado em: raramente ou nunca; até uma vez por semana; duas a seis vezes por semana e diariamente (ALEXANDRE et al., 2018).

Quanto às **condições de saúde**, foram usadas como variáveis de controle o autorrelato de diagnóstico médico de doença cardíaca, acidente vascular encefálico (AVE) e hipertensão arterial sistêmica, por estarem entre as principais complicações desencadeadas pelo diabetes (RITCHIE, ABEL, 2020; SHANG et al., 2020; BRAUNWALD, 2019; GLOVACI, FAN, WONG, 2019; LAU et al., 2019; MITSIOS et al., 2018).

Como **medida antropométrica** foi utilizada a circunferência de cintura, aferida duas vezes por meio de uma fita métrica flexível localizada no ponto médio entre a costela inferior e margem superior da crista ilíaca, sendo que foi utilizada a média das duas medidas, exceto quando houve uma diferença maior do que três centímetros (cm) entre elas (nesse caso foi necessária uma terceira medida). A circunferência de cintura foi indicativa de obesidade abdominal quando > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

Ainda, utilizou-se no estudo como variáveis de controle as **medidas sanguíneas de perfil lipídico**, como os triglicerídeos, apresentando níveis elevados quando ≥ 150 mg/dl, o LDL, considerado elevado ao apresentar níveis ≥ 100 mg/dl, e o HDL, considerado baixo quando < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl no caso das mulheres (GRUNDY et al., 2002).

3.7 Análise Estatística

Para a caracterização da amostra na linha de base foi realizada a análise descritiva simples, em que foram calculadas médias e desvios padrão para as variáveis contínuas e

porcentagens para as variáveis categóricas. Diferenças nas características na linha de base, de acordo com a condição de diabetes, foram analisadas utilizando o teste qui quadrado, análise de variância (ANOVA) e o teste post hoc de Tukey. As análises foram realizadas separadamente para homens e mulheres. Foi estabelecido nível de significância estatística de 5% ($p < 0,05$).

Para estimar as trajetórias da função cognitiva em função da presença e controle do diabetes (sem diabetes, diabetes controlado e diabetes não controlado), foram utilizados modelos mistos lineares generalizados, através do comando XTMIXED no programa estatístico STATA® SE (*StataCorp, College Station, TX*) na versão 14.0.

Esses modelos mistos foram escolhidos por serem a melhor técnica para a modelagem de variáveis tempo-dependentes, de modo que permitem analisar a influência do tempo no declínio cognitivo em função da variável de interesse sob o ajuste de outras variáveis relacionadas ao desfecho (LIANG, ZEGER, 1986; ZEGER, LIANG, 1986).

As análises foram estratificadas por sexo, uma vez que se observou diferença entre homens e mulheres na associação entre diabetes e alteração no desempenho cognitivo.

As taxas de declínio dos domínios cognitivos e da cognição global foram comparadas usando coeficientes β e 95% de intervalo de confiança (IC). No modelo final, o intercepto representa a diferença média estimada do desempenho cognitivo geral ou do domínio cognitivo analisado em z-score na linha de base entre os participantes em função do estado de diabetes tendo como referência a categoria de indivíduos sem diabetes. No *slope*, o tempo (em anos) indica a magnitude da trajetória do declínio do desempenho cognitivo geral ou do domínio cognitivo analisado independentemente das covariáveis (como se o tempo per sí fosse determinante do declínio). A interação entre o tempo e cada estado de diabetes representa a diferença estimada na taxa anual de declínio do desempenho cognitivo geral ou do domínio cognitivo analisada (*slope*) entre cada um dos dois grupos (diabetes controlado e diabetes não controlado) em relação ao grupo de referência (sem diabetes), avaliando a taxa anual de

mudança no desempenho cognitivo geral ou do domínio cognitivo analisado em cada grupo.

Todas as análises incorporaram os pesos obtidos através da ponderação pela probabilidade inversa, calculado considerando a probabilidade de participação e de sobrevivência dos indivíduos durante o tempo de acompanhamento do estudo. Tal estratégia teve como finalidade reduzir o efeito do viés de sobrevivência e amenizar o impacto das perdas de seguimento, comuns em estudos longitudinais (COLE, HERNÁN, 2008; DAZA, HUDGENS, HERRING, 2017; AVAGYAN, VANSTEELANDT, 2021).

3.8 Aspectos Éticos

Ressalta-se que todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e que a aprovação ética para a realização de todas as ondas do Estudo *ELSA* foi concedida pelo *London Multicentre Research and Ethics Committee* (MREC 01/2/91).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão da presente dissertação serão apresentados na forma de artigo.

4.1 ARTIGO CIENTÍFICO

Há diferenças de sexo na trajetória de declínio cognitivo e nos domínios cognitivos afetados em pessoas com diabetes tipo 2 descontrolado?

RESUMO

Objetivo: Analisar a trajetória da função cognitiva em função da presença e controle do diabetes em análises estratificadas por sexo durante oito anos de acompanhamento. **Método:** Foram analisados 1.752 homens e 2.232 mulheres participantes do *English Longitudinal Study of Ageing*. Os desfechos estudados foram o desempenho dos domínios cognitivos memória, função executiva, orientação temporal e o escore global de cognição. O desempenho cognitivo foi padronizado em z-escore por estrato de escolaridade e idade. Os participantes foram classificados como sem diabetes, com diabetes controlado e com diabetes não controlado. Para análise das trajetórias foram utilizados modelos mistos lineares generalizados controlados por variáveis sociodemográficas, comportamentais e condições de saúde. **Resultados:** Não houve diferença entre o z-escore da cognição global e dos domínios cognitivos de acordo com o estado de diabetes na linha de base em homens e mulheres. Nos oito anos de acompanhamento, mulheres com diabetes não controlado apresentaram maior declínio nos z-escores de cognição global $-0,037$ dp/ano (IC95% $-0,073$; $-0,001$) e de função executiva $-0,049$ dp/ano (IC95% $-0,092$; $-0,007$) quando comparadas às sem diabetes. Não houve diferença nas trajetórias dos domínios memória e orientação temporal em função do estado de diabetes nas mulheres. Em homens não houve diferença nas trajetórias da cognição global e em nenhum domínio cognitivo em função do estado de diabetes. **Conclusão:** Mulheres com diabetes não controlado possuem maior risco de declínio da cognição global e da função executiva do que aquelas sem diabetes. Portanto, o controle glicêmico, especialmente em mulheres, é essencial para manutenção da função cognitiva.

Palavras-chave: cognição global, declínio cognitivo, diabetes mellitus, diferenças de sexo, fluência verbal, função executiva.

INTRODUÇÃO

O declínio da função cognitiva pode ocorrer com o envelhecimento por degeneração do sistema nervoso central como a redução no volume do córtex cerebral e hipocampal, do córtex pré-frontal e do lobo temporal, áreas importantes para o bom funcionamento de domínios cognitivos como memória, função executiva, orientação temporal e cognição global (1,2,3,4).

A presença de algumas doenças crônicas, como o diabetes mellitus do tipo 2, pode agravar o declínio da função cognitiva ou pela hiperglicemia crônica que aumenta as citocinas inflamatórias no cérebro, causando lesões vasculares que contribuem para a formação de placas de ateroma nos vasos sanguíneos ou pela hipoglicemia sendo, ambas, causadoras de morte neuronal (5,6,7).

Apesar de alguns estudos terem analisado a associação do diabetes com a função cognitiva ou com seu declínio ao longo do tempo, os resultados ainda são conflitantes acerca dos domínios cognitivos mais afetados. Por exemplo, Zheng e colaboradores (2018) verificaram que a cada incremento de 1 mmol/mol na HbA1c havia um declínio nos z-escores da cognição global, memória e função executiva (8). Por outro lado, Callisaya e colaboradores (2019) observaram uma associação entre diabetes e declínio da memória e da fluência verbal (9).

Quanto ao controle glicêmico, Zhang e colaboradores (2019) verificaram que pessoas com diabetes não controlado possuíam pior desempenho no domínio função executiva quando comparados àqueles com diabetes controlado (10). Uma revisão sistemática demonstrou que, entre os estudos longitudinais, o diabetes do tipo 2 tem sido associado a um pior desempenho na velocidade de processamento de informações, memória, atenção, função executiva e cognição global, mas ressalta que poucos estudos avaliaram tal associação por um período de acompanhamento maior que seis anos e que a maioria não considera o controle da doença (11).

Por fim, uma meta-análise envolvendo 15 estudos transversais e longitudinais mostrou que pessoas com diabetes apresentavam pior desempenho nos domínios cognitivos memória e função executiva (12). Contudo, muitos dos estudos revisados utilizaram apenas o autorrelato do diabetes tipo 2, não consideram o controle ou não da doença, o desempenho cognitivo não foi padronizado em z-escore por estratos de idade e escolaridade e as análises não foram controladas por importantes variáveis como hábitos de vida e condições clínicas, por exemplo, doenças cardíacas, acidente vascular cerebral, níveis de colesterol sérico e obesidade.

Além de todas essas lacunas, também não há consenso na literatura acerca de diferenças de sexo no efeito do diabetes tipo 2 sobre a trajetória da função cognitiva. Alguns estudos demonstram que os homens apresentam declínio mais acentuado da função cognitiva quando comparados às mulheres, por conta de uma possível neuroproteção da ação dos hormônios femininos (13,14,15). Por outro lado, há estudos que reportam maior risco nas mulheres, por terem mais chance de desenvolver complicações macrovasculares, bem como mais dificuldade em manter níveis de glicemia em normalidade devido à maior prevalência de obesidade (16,17,18,19).

Dessa forma, nosso estudo teve como objetivo testar as seguintes hipóteses: 1) somente o diabetes tipo 2 não controlado aumenta o risco de declínio da função cognitiva; 2) existe diferenças de sexo na associação entre o diabetes tipo 2 não controlado e o declínio da função cognitiva e seus domínios, sendo as mulheres mais afetadas do que os homens.

MÉTODO

População de Estudo

Os dados usados no presente estudo são provenientes do *English Longitudinal Study of Aging (ELSA)*, um estudo em painel em andamento envolvendo indivíduos ingleses da

comunidade com idade \geq a 50 anos. O *ELSA* teve início em 2002 com amostra nacionalmente representativa selecionada por meio de amostragem probabilística aleatória estratificada (20). As entrevistas de acompanhamento no *ELSA* ocorrem a cada dois anos e os exames de saúde são realizados por uma enfermeira a cada quatro anos. O primeiro exame de saúde ocorreu em 2004-2005. Uma descrição detalhada do estudo pode ser encontrada em publicação anterior (21).

A **Figura 3** apresenta o fluxograma da amostra para o presente estudo, tendo como linha de base a avaliação de 2004-2005. Ao final foram incluídos 3.984 participantes com idade \geq 50 anos, sendo 1.752 homens e 2.232 mulheres. Esses indivíduos foram reavaliados após quatro e oito anos de acompanhamento.

Avaliação da Função Cognitiva

Os domínios cognitivos memória, função executiva, orientação temporal bem como a cognição global foram considerados desfechos. As medidas cognitivas utilizadas pelo *ELSA* neste estudo foram desenvolvidas pelo *Health and Retirement Study* (22).

A memória foi avaliada pelo teste da lista de palavras, em que numa primeira tentativa o participante ouve uma lista de dez palavras e logo em seguida é solicitado a lembra-las. Após aproximadamente dois minutos, na segunda tentativa, é perguntado ao participante quais das dez palavras ouvidas anteriormente ele ainda se lembra. O escore obtido no teste é referente à soma de palavras recordadas corretamente (1 ponto por palavra) nas duas tentativas, variando em uma pontuação de 0 a 20 (23).

Para avaliar a função executiva foi utilizado o teste de fluência verbal que consiste no entrevistado dizer a maior quantidade possível de diferentes animais que conseguir se lembrar em um período de um minuto. A pontuação total é verificada pela soma da quantidade de animais recordados, por isso quanto mais alta melhor o desempenho do participante (24). A

orientação temporal foi avaliada por um questionário de quatro perguntas sobre o dia do mês, mês, ano e dia da semana, em que é marcado um ponto para cada resposta correta, variando então de 0 a 4 pontos (25).

A soma das pontuações obtidas nos três testes, que avaliam cada um dos domínios cognitivos: memória, função executiva e orientação temporal compôs o escore da cognição global. Desse modo, a pontuação da cognição global variou de 0 a 78 pontos e quanto mais alto o escore, melhor o desempenho da função cognitiva.

As variáveis dependentes memória, função executiva, orientação temporal e cognição global foram utilizadas como pontuações z padronizadas (z-escore), amplamente utilizadas em estudos longitudinais que avaliam a função cognitiva (8,9), as quais foram calculadas para cada estrato etário (50-59, 60-69, 70-79 e 80 anos ou mais) e de escolaridade, seguindo a classificação inglesa (0-11, 12-13 e 14 ou mais), uma vez que já está bem estabelecida a forte influência de tais variáveis no desempenho da função cognitiva (26,27,28). Para permitir a comparação e verificar o declínio ao longo do tempo, as médias de desempenho e desvios padrão (dp) da linha de base para os estratos etários e de escolaridade foram fixados nas demais ondas.

Diabetes

Os participantes foram classificados em três categorias de acordo com a presença e controle do diabetes tipo 2. Foram considerados “sem diabetes” os participantes que não relataram diabetes, não tomavam medicamento para diabetes e apresentaram níveis de HbA1c < 6,5% (48 mmol/mol). Foram considerados participantes com “diabetes controlado” aqueles que relataram diabetes, tomavam ou não medicamento para diabetes e apresentaram níveis de HbA1c < 7% (53 mmol/mol), bem como aqueles que não relataram diabetes, não tomavam medicamento para diabetes, mas apresentaram níveis de HbA1c entre 6,5 e 7% ou então,

aqueles que não relataram diabetes, mas faziam uso de medicamento para diabetes e apresentaram níveis de HbA1c $< 7\%$. Foram classificados como tendo “diabetes não controlado” os participantes que relataram diabetes, tomavam ou não medicamento para diabetes e apresentaram níveis de HbA1c $\geq 7\%$ bem como aqueles que não relataram diabetes, tomavam ou não medicamento para diabetes, porém apresentaram níveis de HbA1c $\geq 7\%$ (29).

Variáveis de Controle

Foram consideradas como variáveis de controle aquelas que, conforme demonstrado pela literatura, estão associadas ao diabetes e/ou declínio cognitivo (16,30,31).

As variáveis de controle sociodemográficas utilizadas foram idade (em anos), centralizada e fixada na linha de base, e riqueza familiar, incluindo riqueza financeira, habitacional e física como joias e obras de arte (dividida em quintis).

Quanto às variáveis comportamentais, o nível de atividade física foi avaliado por três questões sobre a frequência e intensidade de atividade física praticada, retiradas do instrumento “*Physical Activity and Sedentary Behavior Assessment Questionnaire*” (PASBAQ) validado pelo *Health Survey for England* (32). Os participantes foram classificados em ativos (atividade física moderada ou vigorosa mais de uma vez por semana) e inativos (atividade física moderada ou vigorosa uma vez por semana ou menos, ou qualquer frequência de atividade leve) (33). Quanto ao tabagismo os participantes foram classificados como não fumantes, ex-fumantes e fumantes. Quanto ao consumo de álcool os participantes foram classificados como não bebedores ou bebiam até uma vez por semana, bebiam de duas a seis vezes por semana ou bebiam diariamente (34).

Também foram utilizadas como variáveis de controle o autorrelato de diagnóstico de doença cardíaca, acidente vascular encefálico e hipertensão, por estarem entre as principais complicações desencadeadas pelo diabetes (35,36,37,38,39,40). A circunferência de cintura foi

aferida duas vezes por meio de uma fita métrica flexível localizada no ponto médio entre a costela inferior e margem superior da crista ilíaca. Utilizou-se a média das duas medidas, sendo indicativa de obesidade abdominal quando > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres (41). Os níveis de triglicérides foram considerados elevados quando ≥ 150 mg/dl, o LDL elevado quando ≥ 100 mg/dl, e o HDL, considerado baixo, quando < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres (42).

Análise Estatística

Para caracterização da amostra foi realizada a análise descritiva simples. Diferenças nas características na linha de base em função do estado de diabetes foram analisadas pelo teste qui quadrado, análise de variância (ANOVA) e o teste post hoc de Tukey. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado indicativo de significância estatística. Para estimar as trajetórias dos domínios cognitivos e da cognição global ao longo do tempo foram usados modelos mistos lineares generalizados utilizando o comando XT MIXED no STATA® 14 SE (StataCorp, College Station, TX). O modelo misto linear generalizado é ideal para estudos que trabalham com medidas repetidas, pois permite a modelagem estatística das mudanças dependentes do tempo no desfecho e na força das associações entre as variáveis (43,44). As análises foram estratificadas por sexo, uma vez que se percebe diferença de sexo com relação ao diabetes e/ou função cognitiva (14,15,16,17,18,19,45,46).

As taxas de declínio dos domínios cognitivos e da cognição global foram comparadas usando coeficientes β e 95% de intervalo de confiança (IC). No modelo final, o intercepto representa a diferença média estimada do desempenho cognitivo geral ou do domínio cognitivo analisado em z-escore na linha de base entre os participantes em função do estado de diabetes tendo como referência a categoria de indivíduos sem diabetes. No *slope*, o tempo (em anos) indica a magnitude da trajetória do declínio do desempenho cognitivo geral ou do domínio

cognitivo analisado independentemente das covariáveis (como se o tempo *per sí* fosse determinante do declínio). A interação entre o tempo e cada estado de diabetes representa a diferença estimada na taxa anual de declínio do desempenho cognitivo geral ou do domínio cognitivo analisado (*slope*) entre cada um dos dois grupos (diabetes controlado e diabetes não controlado) em relação ao grupo de referência (sem diabetes).

Para reduzir o viés de sobrevivência e amenizar o impacto das perdas de seguimento, comuns em estudos longitudinais, foi utilizada a ponderação pela probabilidade inversa que calcula a probabilidade de participação e de sobrevivência dos indivíduos durante o acompanhamento do estudo incorporando-a às análises (47,48,49).

Aspectos Éticos

Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a aprovação ética para a realização de todas as ondas do Estudo *ELSA* foi concedida pelo *London Multicentre Research and Ethics Committee* (MREC 01/2/91).

RESULTADOS

Entre os 3.984 participantes na linha de base (1.752 homens e 2.232 mulheres), 3.192 (1.380 homens e 1.812 mulheres) e 2.548 (1.086 homens e 1.462 mulheres) foram reavaliados depois de quatro e oito anos, respectivamente. Pouco mais de 63,95% da amostra analítica inicial participou das três ondas do estudo e 80,12% participou de duas ondas. As características na linha de base de acordo com o estado de diabetes são mostradas nas **Tabelas 1 e 2**.

Homens com diabetes não controlado consumiam menos álcool e apresentavam z-escore de memória mais baixo quando comparados aos homens sem diabetes. Já os homens com diabetes controlado eram mais velhos, menos ativos fisicamente e possuíam mais doenças

cardiovasculares em comparação àqueles sem diabetes. Tanto aqueles com diabetes controlado quanto não controlado eram mais hipertensos, mais obesos abdominais, apresentavam maiores níveis de HbA1c e triglicérides e menores níveis de HDL e LDL do que os homens sem diabetes. A única característica diferente entre os homens com diabetes não controlado e com diabetes controlado foi a porcentagem de HbA1c, sendo maior no primeiro grupo (**Tabelas 1 e 2**).

Mulheres com diabetes não controlado possuíam menos anos de estudo e menor riqueza familiar do que aquelas sem diabetes. Já as mulheres com diabetes controlado eram mais velhas, eram menos ativas fisicamente e com mais doenças cardiovasculares comparadas às sem diabetes. Mulheres com diabetes, tanto controlado quanto não controlado, consumiam menos álcool, eram mais hipertensas, mais obesas abdominais, apresentavam maiores níveis de HbA1c e triglicérides e menores níveis de HDL e LDL do que as mulheres sem diabetes. As únicas características diferentes entre as mulheres com diabetes não controlado e com diabetes controlado foram a maior porcentagem de HbA1c e os menores níveis de LDL entre aquelas com diabetes não controlado (**Tabelas 1 e 2**).

A **Tabela 3** apresenta os parâmetros estimados dos modelos mistos lineares generalizados para o intercepto (linha de base) e para as mudanças na função cognitiva, cognição global e por domínios, de acordo com o estado de diabetes, por ano, para o período de oito anos de acompanhamento. Para homens, na linha de base, não foram encontradas diferenças no desempenho da cognição global bem em nenhum domínio cognitivo analisado de acordo com o estado de diabetes. Também não foram observadas taxas de declínio distintas ao longo do tempo tanto da cognição global quanto dos domínios cognitivos analisados entre os grupos de acordo com o estado de diabetes. Entre as mulheres, na linha de base, não foram encontradas diferenças no desempenho da cognição global bem como em nenhum domínio cognitivo analisado de acordo com o estado de diabetes. Não foram observadas taxas de

declínio distintas ao longo do tempo tanto da cognição global quanto nos domínios cognitivos analisados entre o grupo de mulheres com diabetes controlada quando comparadas ao grupo de mulheres sem diabetes. Contudo, ao longo dos oito anos de acompanhamento, aquelas mulheres com diabetes não controlado apresentaram uma maior taxa de declínio anual tanto no z-escore de cognição global (-0,037 dp por ano IC95% - 0,073 a - 0,001; $p < 0,05$) quanto no z-escore do domínio função executiva (- 0,049 dp por ano IC95% - 0,092 a - 0,007; $p < 0,05$) quando comparadas às mulheres sem diabetes. O mesmo não foi encontrado quando os domínios cognitivos orientação temporal e memória foram analisados (**Tabela 3**).

Entre os participantes do grupo de referência, ou seja, mais jovens, com maior riqueza familiar, que não consumiam álcool, não fumantes, ativos fisicamente, sem doença cardiovascular, sem acidente vascular cerebral, não hipertensos, não obesos abdominais e com níveis de HDL, LDL, triglicérides e hemoglobina glicada em normalidade, a mudança estimada ao longo do tempo foi estável no z-escore de memória e orientação temporal entre homens e no z-escore de cognição global e orientação temporal entre as mulheres. De acordo com os coeficientes estimados houve declínio ao longo do tempo no z-escore de cognição global e função executiva em homens e no z-escore de memória em mulheres (**Tabela 3**).

A **Figura 4** mostra os valores médios preditos de z-escore do desempenho da cognição global e da função executiva para os grupos sem diabetes, com diabetes controlado e com diabetes não controlado em cada ano durante o seguimento de oito anos nas 2.232 mulheres inglesas participantes do estudo.

DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo indicam que somente mulheres com diabetes não controlado apresentaram maior declínio da cognição global e da função executiva quando

comparadas àquelas sem diabetes. As mulheres com diabetes controlado não apresentaram diferença nas trajetórias dos escores da cognição global e de nenhum domínio da cognição ao longo do tempo quando comparadas àquelas sem diabetes. Não houve diferença nas trajetórias da cognição global e de nenhum domínio cognitivo em função do estado de diabetes entre homens. Portanto, nosso estudo além de reforçar a importância do controle do diabetes, evidencia a maior vulnerabilidade das mulheres quanto ao declínio cognitivo quando as mesmas apresentam diabetes tipo 2 não controlado.

Investigando as diferenças sexuais no declínio cognitivo, Levine e colaboradores (2021) avaliaram 26.088 indivíduos acompanhados por quase oito anos. Apesar de não estudar a exposição ao diabetes, os autores descobriram que as mulheres tiveram um declínio significativamente mais rápido na cognição global e na função executiva em comparação com os homens. Em contraste, os autores não encontraram diferença no declínio da memória entre os sexos (45). A maior probabilidade de alterações cognitivas nas mulheres parece ser mediada pela redução dos níveis de estrogênio a partir da menopausa, pela maior probabilidade de mulheres terem doença de pequenos vasos, pelo fato de as mulheres terem um volume menor de massa cinzenta em comparação aos homens, além de as mulheres terem maior expectativa de vida, mas com multimorbidade e deficiências (45,50). Esse conjunto de fatores pode gerar uma maior predisposição no sexo feminino à atrofia cerebral que ocorre com o processo de envelhecimento e um risco aumentado de desenvolver doenças neurodegenerativas com o avançar da idade (45).

Além dos fatores hormonais e biológicos, outros fatores associados ao gênero – mediados por aspectos sociais e comportamentais ao longo da vida – podem explicar diferentes trajetórias de cognição em mulheres e homens à medida que envelhecem. Por exemplo, os homens mais velhos tinham melhor acesso ao ensino superior e a empregos intelectuais e participavam mais de atividades esportivas do que as mulheres. Juntos, tais aspectos podem

garantir maior reserva cognitiva em homens do que em mulheres (51). O aumento da vulnerabilidade cerebral das mulheres pode ser acentuado na presença do diabetes tipo 2 não controlado, aumentando o risco de declínio cognitivo (18,19).

Palarino, Boardman e Rogers (2022) analisaram diferenças de sexo na associação entre diabetes e função cognitiva utilizando dados longitudinais de vinte anos de acompanhamento de 19.190 mulheres e 15.580 homens residentes nos Estados Unidos. Os autores observaram que as mulheres apresentaram um declínio mais acentuado na função cognitiva do que os homens e que esse declínio era mais exacerbado pelo diabetes (52). Contudo, os domínios cognitivos não foram avaliados separadamente e o diabetes foi avaliado somente pelo autorrelato, o que dificulta a comparação com nossos resultados.

Zaninotto et al. (2018), em estudo longitudinal de oito anos de acompanhamento utilizando dados do Estudo *ELSA*, verificaram que os participantes com diabetes tipo 2 apresentaram não somente declínio da cognição global e da função executiva, mas também da memória (53). Entretanto, os autores não consideraram o controle glicêmico em indivíduos com diabetes e não estratificaram a amostra entre homens e mulheres para analisar as diferenças de sexo como fizemos em nosso estudo. Tais diferenças metodológicas podem ter refletido em resultados distintos no que tange à memória. Outra possível explicação para o fato de nosso estudo não ter encontrado associação entre diabetes não controlado e declínio da memória em mulheres está na hipótese de que o declínio na cognição global e na função executiva precedem o declínio na memória, fato que já foi constatado em estudos populacionais envolvendo mulheres idosas (54,55,56).

Ademais, o diabetes tipo 2 está intimamente associado a fatores de risco cardiovasculares, aumento da incidência de doenças cerebrovasculares, formas vasculares e não amnésicas de comprometimento cognitivo, como a demência vascular, bem como menor associação com comprometimento cognitivo amnésico e doença de Alzheimer. Dessa forma, é

de se esperar que em indivíduos com diabetes não controlado encontrássemos maior declínio nas habilidades de função executiva, velocidade de processamento e linguagem, mas não da memória (57,58,59,60,61).

Fisiopatologicamente, a maior ocorrência de declínio da cognição global e da função executiva em mulheres com diabetes não controlado quando comparadas àquelas com diabetes controlado ou sem diabetes, está relacionada à presença de fatores inflamatórios decorrentes da hiperglicemia crônica que podem levar a alterações de estruturas responsáveis pelo funcionamento cognitivo, como o hipocampo e o córtex pré-frontal (12,56). A atrofia cerebral provocada pelo diabetes não controlado e a consequente redução de células neurais e gliais tendem a ser estabilizadas pelo controle glicêmico, uma vez que a insulina exerce um importante papel na manutenção do desempenho cognitivo. Isso explicaria porquê as mulheres com diabetes não controlado são mais prejudicadas (62,63,64,65,66). Ademais, como o diabetes tipo 2 afeta o organismo em conjunto com distúrbios cardiometabólicos, o fato de as mulheres geralmente apresentarem maior circunferência da cintura e maior frequência de eventos cardiovasculares pode resultar em piores consequências cognitivas no sexo feminino em relação ao masculino quando expostas a níveis glicêmicos elevados (18,46,67).

Dado que, nas mulheres, não encontramos associação entre diabetes tipo 2 controlado e declínio cognitivo e que essa associação só se deu com diabetes não controlado, nossos resultados sugerem que é a hiperglicemia prolongada e não o diabetes em si que pode afetar negativamente a função cognitiva. Dove et al. (2021), que acompanhou 2.522 participantes por doze anos, também verificou que o diabetes não controlado, considerado quando a HbA1c era maior ou igual a 7,5%, foi associado ao dobro de risco de comprometimento cognitivo, corroborando a importância do controle glicêmico em pessoas com diabetes tipo 2 (67).

Entre os pontos fortes do presente estudo está a grande amostra representativa da população inglesa com 50 anos ou mais de idade, que permitiu o ajuste das análises por diversas

variáveis de controle, a classificação dos indivíduos em grupos de acordo com a presença e controle de diabetes e a estratificação por sexo. Além disso, a realização de modelos mistos lineares generalizados utilizando os dados das três ondas do *ELSA* permitiu a avaliação longitudinal da trajetória da cognição global e seus domínios por um longo período de acompanhamento. Outro ponto forte foi a classificação do diabetes pelo exame da hemoglobina glicada, considerada uma medida confiável por fornecer a média ponderada da glicemia dos últimos três meses. Por fim, a avaliação de domínios cognitivos além da utilização de uma medida global de cognição possibilitou identificar quais domínios são mais impactados pelo diabetes não controlado.

Como limitações do nosso estudo encontram-se as perdas de seguimento, que são uma fonte de viés inevitável em estudos longitudinais. No entanto, foi aplicada a ponderação pela probabilidade inversa para contornar o viés de sobrevivência nos resultados finais. Além disso, o número de participantes com diabetes não era alto. Contudo, esse fato não impediu que encontrássemos associação entre diabetes não controlado e declínio da função cognitiva em mulheres durante os oito anos de acompanhamento. A não inclusão do tempo de diagnóstico do diabetes também pode ser considerada uma limitação do estudo. Por fim, o Estudo *ELSA* inclui indivíduos que residem exclusivamente na comunidade, o que impossibilita estimativas para os institucionalizados, que tendem a apresentar maior comprometimento da função cognitiva.

CONCLUSÃO

Nossos achados fornecem fortes evidências de que mulheres que não controlam adequadamente a glicemia possuem maior risco de declínio da cognição global e do domínio função executiva do que mulheres sem diabetes. Além disso, o sexo parece exercer influência

nesta relação, uma vez que entre homens não houve diferença na trajetória da função cognitiva de acordo com o estado de diabetes. Indivíduos com diabetes controlado, independente do sexo, não apresentaram declínio da cognição global e de nenhum dos domínios cognitivos.

Dessa forma, o controle glicêmico é essencial para manutenção do bom funcionamento da função executiva e da cognição global, principalmente em mulheres. Ressalta-se a importância da implementação de programas para promoção da saúde, que atuem no diagnóstico precoce, aderência do paciente ao tratamento, bem como transmissão de conhecimento acerca do diabetes, com o objetivo de prevenir possíveis complicações decorrentes da doença, inclusive o declínio cognitivo.

AGRADECIMENTOS

The authors are grateful to all collaborators and participants of the English Longitudinal Study of Ageing. The English Longitudinal Study of Ageing received approval from the National Research Ethics Service [London Multicentre Research Ethics Committee (MREC/01/2/91)] and all participants signed a statement of informed consent.

Conflitos de interesse: os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Financiamento: este estudo foi realizado com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (processos 2020/02040-3 e 2018/13917- 3), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES (código 001 e processo número 88887.570076/2020-00) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Brasil – CNPQ (números 303577/2020-7 e 303981/2017-2). *This work was supported by the Economic and Social Research Council [grant number*

ES/T008822/1]. *ELSA is funded by the National Institute on Aging USA (grant number R01AG017644) and a consortium of UK government coordinated by the Economic and Social Research Council (ESRC).*

REFERÊNCIAS

1. Burke SN, Barnes CA. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(1):30-40. Doi: 10.1038/nrn1809
2. Moscovitch, M. Learning and memory. In: Baars BJ, Gage NM, editors. *Cognition, brain, and consciousness*. San Diego: Academic Press 2007;254-90.
3. American Psychiatric Association (APA). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
4. Barter JD, Foster TC. Aging in the Brain: New Roles of Epigenetics in Cognitive Decline. *Neuroscientist* 2018;24(5):516-525. Doi: 10.1177/1073858418780971
5. Izquierdo I. *Memória*. Porto Alegre: Artmed, 3 ed, 2018.
6. Manschot SM, Biessels GJ, Valk H, et al. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50(11):2388-2397. Doi: 10.1007/s00125-007-0792-z
7. Strachan MWRD. Lawrence lecture 2010. The brain as a target organ in type 2 diabetes: exploring the links with cognitive impairment and dementia. *Diabet Med* 2011;28(2):141-147. Doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03199.x
8. Zheng F, Yan L, Yang Z, et al. HbA1c, diabetes and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabetologia* 2018;61(4):839-48. Doi: 10.1007/s00125-017-4541-7
9. Callisaya ML, Beare R, Moran C, et al. Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy and cognitive decline in older people: a longitudinal study. *Diabetologia* 2019;62:448–458. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4778-9>
10. Zhang L, Yang J, Liao Z, et al. Association between Diabetes and Cognitive Function among People over 45 years old in China: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(7):1294. Doi: 10.3390/ijerph16071294
11. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1353:60–71. Doi: 10.1111/nyas.12807
12. Sadanand S, Balachandar R, Bharath S. Memory and executive functions in persons with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Ver* 2016;32(2):132–42. Doi: 10.1002/dmrr.2664
13. McCarrey AC, An Y, Kitner-Triolo MH, et al. Sex differences in cognitive trajectories in clinically normal older adults. *Psychol Aging* 2016;31(2):166–175. Doi:10.1037/pag0000070
14. McEwen BS, Milner TA. Understanding the Broad Influence of Sex Hormones and Sex Differences in the Brain. *J Neurosci Res* 2017;95(1-2): 24–39. Doi:10.1002/jnr.23809

15. Russell JK, Jones CK, Newhouse PA. The Role of Estrogen in Brain and Cognitive Aging. *Neurotherapeutics* 2019;16:649–665. Doi: <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00766-9>
16. European Society of Cardiology. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. In: *European Heart Journal* 2018;39(33):3021–3104. Doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339)
17. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th ed.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation 2021. Available from <http://www.diabetesatlas.org>
18. Tonolo G. Sex-Gender Awareness in Diabetes. *Diabetology* 2021;2:117–122. Doi: <https://doi.org/10.3390/diabetology2020010>
19. Upadhyay N, Guragain S. Comparison of Cognitive Functions Between Male and Female Medical Students: A Pilot Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2014;8(6):BC12-BC15. Doi: [10.7860/JCDR/2014/7490.4449](https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7490.4449)
20. Mindell J, Biddulph JP, Hirani V, et al. Cohort profile: the health survey for England. *Int J Epidemiol* 2012; 41(6):1585–93. Doi: [10.1093/ije/dyr199](https://doi.org/10.1093/ije/dyr199)
21. Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J. Cohort profile: the English longitudinal study of ageing. *Int J Epidemiol* 2013;42:1640–8. Doi: [10.1093/ije/dys168](https://doi.org/10.1093/ije/dys168)
22. Ofstedal MB, Fisher G, Herzog AR. Documentation of Cognitive Functioning Measures in the Health and Retirement Study. Survey Research Center - University of Michigan 2005. Available from <http://hrsonline.isr.umich.edu/sitedocs/userg/dr-006.pdf>
23. Baars MA, Van Boxtel MP, Dijkstra JB, et al. Predictive value of mild cognitive impairment for dementia. The influence of case definition and age. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:173–181. Doi: [10.1159/000200465](https://doi.org/10.1159/000200465)
24. Dregan A, Stewart R, Gulliford MC. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study. *Age Ageing* 2013;42:338–345. Doi: [10.1093/ageing/afs166](https://doi.org/10.1093/ageing/afs166)
25. Qiao H. Poor lung function accelerates cognitive decline in middle-aged and older adults: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2020;90:104-129. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104129>
26. Seblova D, Berggren R, Lövdén M. Education and age-related decline in cognitive performance: Systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev* 2020;58:101005. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.101005>
27. Berggren R, Nilsson J, Lovden M. Education Does Not Affect Cognitive Decline in Aging: A Bayesian Assessment of the Association Between Education and Change in Cognitive Performance. *Front. Psychol* 2018;9:1138. Doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01138>
28. Opdebeeck C, Martyr A, Clare L. Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: A meta-analysis. *Aging, Neuropsychol. Cogn* 2016;23(1):40-60. Doi: <https://doi.org/10.1080/13825585.2015.1041450>

29. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018;41(1):159p. Doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-Sint01>
30. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019;42(1):193p. Doi: [10.2337/cd18-0105](https://doi.org/10.2337/cd18-0105)
31. Foroni PM, Santos PL. Risk and protective factors associated with cognitive decline in aging - a systematic review of literature. *Rev Bras Promoç Saúde* 2012;25(3):364-373.
32. Rivilis I, Hay J, Cairney J, et al. Joint health surveys unit, National Centre for social research and University College London research Department of Epidemiology and Public Health. The health survey for England 2008. *Res Dev Disabil* 2011;32:894–910.
33. Alexandre TS, Scholes S, Santos JLF, et al. Dynapenic abdominal obesity as a risk factor for worse trajectories of ADL disability among older adults: the ELSA cohort study. *J Gerontol Ser A* 2019;74:1112–8. Doi: [10.1093/gerona/gly182](https://doi.org/10.1093/gerona/gly182)
34. Alexandre TS, Scholes S, Santos JLF, et al. The combination of dynapenia and abdominal obesity as a risk factor for worse trajectories of IADL disability among older adults. *Clin Nutr*, v. 37. n. 6, p. 2043-53, 2018. Doi: [10.1016/j.clnu.2017.09.018](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.018)
35. Ritchie RH, Abel ED. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. *Circulation Research* 2020;126:1501–1525. [10.1161/CIRCRESAHA.120.315913](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315913)
36. Shang Y, Fratiglioni L, Marseglia A, et al. Association of diabetes with stroke and post-stroke dementia: A population-based cohort study. *Alzheimer's Dement* 2020;16:1003–1012. Doi: [10.1002/alz.12101](https://doi.org/10.1002/alz.12101)
37. Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis* 2019;62(4):298-302. Doi: [10.1016/j.pcad.2019.07.003](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.07.003)
38. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep* 2019;21(4):1-8. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1107-y>
39. Lau LH, Lew J, Borschmann K, et al. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig* 2019;10(3):780-792. Doi: [10.1111/jdi.12932](https://doi.org/10.1111/jdi.12932)
40. Mitsios JP, Ekinici EI, Mitsios GP, et al. Relationship Between Glycated Hemoglobin and Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:1-43. Doi: [10.1161/JAHA.117.007858](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007858)
41. World Health Organization. Waist circumference and waist–hip ratio: report of a WHO expert consultation. WHO, Geneva, 2008;8–11.
42. Grundy SM, Becker D, Clark LT, et al. Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation-Hagerstown* 2002;106(25):3143.

43. Liang K, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrics* 1986;73(1):13-22. Doi: <https://doi.org/10.2307/2336267>
44. Zeger SL, Liang K. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986;42(1):121-30. Doi: [10.1007/s00125-017-4541-7](https://doi.org/10.1007/s00125-017-4541-7)
45. Levine DA, Gross AL, Briceño EM, et al. Sex Differences in Cognitive Decline Among US Adults. *JAMA Network Open* 2021;4(2):e210169. Doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.0169](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0169)
46. Ritter R, Jong M, Vos RC. Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes. *Biol Sex Differ* 2020;11(1):1. Doi: [10.1186/s13293-019-0277-z](https://doi.org/10.1186/s13293-019-0277-z)
47. Cole SR, Hernán MA. Constructing Inverse Probability Weights for Marginal Structural Models *Am J Epidemiol* 2008;168(6):656–664. Doi: [10.1093/aje/kwn164](https://doi.org/10.1093/aje/kwn164)
48. Daza EJ, Hudgens MG, Herring AH. Estimating inverse-probability weights for longitudinal data with dropout or truncation: The `xtrccipw` command. *Stata J* 2017;17(2):253-278.
49. Avagyan V, Vansteelandt S. Stable inverse probability weighting estimation for longitudinal studies. *Scand J Statist* 2021;48(3):1-22. Doi: <https://doi.org/10.1111/sjjos.12542>
50. Conde DM, Verdade RC, Valadares ALR, et al. Menopause and cognitive impairment: A narrative review of current knowledge. *World J Psychiatr* 2021;11(8):412-428. Doi: [10.5498/wjp.v11.i8.412](https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i8.412)
51. Okamoto S, Kobayashi E, Murayama H, et al. Decomposition of gender differences in cognitive functioning: National Survey of the Japanese elderly. *BMC Geriatrics* 2021;21:38. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01990-1>
52. Palarino JV, Boardman JD, Rogers RG. Cognition and Diabetes: Examining Sex Differences Using a Longitudinal Sample of Older Adults. *Research on Aging* 2022;0(0):1–12. Doi: [10.1177/01640275221084282](https://doi.org/10.1177/01640275221084282)
53. Zaninotto P, Batty DG, Allerhand M, et al. Cognitive function trajectories and their determinants in older people: 8 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *J Epidemiol Community Health* 2018;72:685–694. Doi: [10.1136/jech-2017-210116](https://doi.org/10.1136/jech-2017-210116)
54. Carlson MC, Xue QL, Zhou J. Executive Decline and Dysfunction Precedes Declines in Memory: The Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64(1):110-7. Doi: [10.1093/gerona/gln008](https://doi.org/10.1093/gerona/gln008)
55. Johnson JK, Lui LY, Yaffe K. Executive function, more than global cognition, predicts functional decline and mortality in elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62(10):1134-41. Doi: [10.1093/gerona/62.10.1134](https://doi.org/10.1093/gerona/62.10.1134)
56. Alijondi R, Szoek C, Steward C, et al. A decade of changes in brain volume and cognition. *Brain Imaging and Behavior* 2019;13:554–563. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9887-z>

57. Thomas EG, Rhodius-Meester H, Exalto L, et al. Sex-Specific Associations of Diabetes With Brain Structure and Function in a Geriatric Population. *Front Aging Neurosci* 2022;14:885787. Doi: 10.3389/fnagi.2022.885787
58. Luchsinger JA, Ryan C, Launer LJ. Diabetes and Cognitive Impairment. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al., editors. *Diabetes in America*, 3ed, Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US), 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568005/>
59. Ninomiya T, Epidemiological Evidence of the Relationship Between Diabetes and Dementia. In: Nakabeppu Y, Ninomiya T. *Diabetes Mellitus*. Springer Singapore: 1 ed, v. 1128, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1007/978-981-13-3540-2>
60. Yu JH, Han K, Park S. et al. Incidence and Risk Factors for Dementia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study in Korea. *Diabetes Metab J* 2020;44(1):113-124. Doi: 10.4093/dmj.2018.0216
61. Yoon CW, Shin JS, Kim HJ et al. Cognitive deficits of pure subcortical vascular dementia vs Alzheimer disease. *Neurology* 2013;80(6):569-73. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3182815485
62. Marseglia A, Aslan AKD, Fratiglioni L, et al. Cognitive Trajectories of Older Adults With Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018;73(3):400–406. Doi:10.1093/gerona/glx112
63. Zilliox LA, Chadrasekaran K, Kwan JY, et al. Diabetes and Cognitive Impairment. *Curr Diab Rep.*, 2016;16(9):87p. Doi: 10.1007/s11892-016-0775-x
64. Grodstein F, Chen J, Wilson RS, et al. Type 2 Diabetes and Cognitive Function in Community-Dwelling Elderly Women. *Diabetes Care* 2001;24(6):1060–1065. Doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.24.6.1060>
65. Kim HG. Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus. *Yeungnam Univ J Med* 2019;36(3):183-191. Doi: <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00255>
66. Oosterman JM, Vogels RL, Van Harten B, et al. The role of white matter hyperintensities and medial temporal lobe atrophy in age-related executive dysfunctioning. *Brain and Cognition* 2008;68(2):128–133. Doi: 10.1016/j.bandc.2008.03.006
67. Dove A, Shang Y, Xu W. The impact of diabetes on cognitive impairment and its progression to dementia. *Alzheimer's & Dementia* 2021;17(11):1769-1778. Doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12482>

TABELAS

Tabela 1. Características sociodemográficas e comportamentais dos 1.752 participantes homens e 2.232 mulheres do Estudo *ELSA* na linha de base de acordo com a presença e controle do diabetes.

Sociodemográficas	Homens			Mulheres		
	Sem diabetes (n = 1.574)	Diabetes controlado (n = 103)	Diabetes não controlado (n = 75)	Sem diabetes (n = 2.088)	Diabetes controlado (n = 92)	Diabetes não controlado (n = 52)
Idade, anos (DP)	65,4 (9,0)	68,2 (8,7)^a	66,9 (8,5)	65,6 (9,1)	68,7 (9,2)^a	67,5 (9,2)
Escolaridade, (%)						
14 anos ou mais	33,7	32,1	36,0	22,1	14,1	13,5
12 a 13 anos	24,6	29,1	16,0	25,5	22,8	17,3
0 a 11 anos	41,7	38,8	48,0	52,4	63,1	69,2^a
Riqueza familiar (quintis), (%)						
Quintil mais alto	26,5	20,4	21,3	25,1	16,3	9,6^a
2º quintil	25,3	20,4	21,3	21,7	14,1	17,3
3º quintil	21,0	17,5	17,4	21,1	22,8	19,2
4º quintil	16,1	22,3	21,3	18,3	22,9	28,9
Quintil mais baixo	11,1	19,4	18,7	13,8	23,9	25,0
Comportamentais						
Consumo de álcool, (%)						
Raramente ou nunca	8,6	14,6	21,3^a	19,2	38,0^a	25,0
Até 1 vez por semana	12,7	19,4	21,3	20,3	18,5	26,9
2 a 6 vezes por semana	47,7	41,7	38,7	41,1	28,3^a	25,0^a
Diariamente	23,5	16,5	12,0^a	13,3	6,5^a	9,6
Não respondeu	7,5	7,8	6,7	6,1	8,7	13,5
Tabagismo, (%)						
Não fumante	30,1	22,3	21,3	46,7	39,1	50,0
Ex-fumante	59,2	68,0	65,3	43,0	51,1	36,5
Fumante	10,7	9,7	13,4	10,3	9,8	13,5
Atividade Física (inativos), (%)	26,7	44,6^a	38,7	31,7	51,1^a	42,3

Nota: Dados expressos em porcentagem, média e desvio padrão (DP). Significância estatística $p < 0,05$. ^a Significativamente diferente de indivíduos sem diabetes; ^b Significativamente diferente de indivíduos com diabetes controlado.

Tabela 2. Características clínicas, antropométricas e bioquímicas dos 1.752 participantes homens e 2.232 mulheres do estudo ELSA na linha de base de acordo com a presença e controle do diabetes.

Condições de saúde	Homens			Mulheres		
	Sem diabetes (n = 1.574)	Diabetes controlado (n = 103)	Diabetes não controlado (n = 75)	Sem diabetes (ref.) (n = 2.088)	Diabetes controlado (n = 92)	Diabetes não controlado (n = 52)
Doenças cardiovasculares (sim), (%)	19,8	32,0^a	29,3	17,2	29,3^a	26,9
Acidente vascular cerebral (sim), (%)	3,1	9,7 ^a	2,7	2,4	8,7	7,7
Hipertensão arterial sistêmica (sim), (%)	36,9	68,9^a	56,0^a	38,5	72,8^a	71,1^a
Desempenho cognitivo, (DP)						
z-escore orientação temporal	-0,03 (1,0)	0,08 (0,9)	-0,05 (1,0)	0,14 (0,8)	0,11 (0,8)	0,12 (0,7)
z-escore função executiva	0,27 (0,8)	0,28 (1,1)	0,37 (0,8)	0,19 (0,8)	0,14 (1,1)	0,32 (1,0)
z-escore memória	0,44 (0,8)	0,11 (0,8)	-0,17 (0,9)^a	0,33 (0,9)	0,24 (0,9)	0,12 (0,8)
z-escore cognição global	0,25 (0,8)	0,30 (1,0)	0,25 (0,7)	0,31 (0,8)	0,26 (1,0)	0,33 (0,9)
Antropométricas						
Circunferência de cintura, (DP)	100,1 (10,6)	105,6 (13,0)^a	107,8 (12,2)^a	89,2 (11,5)	101,3 (13,2)^a	97,9 (13,8)^a
>102 cm homens >88 cm mulheres, (%)	40,5	56,3^a	64,0^a	51,0	90,2^a	73,1^a
Bioquímicas						
HDL, (DP)	54,6 (12,8)	47,2 (13,2)^a	46,7 (10,8)^a	65,2 (14,3)	55,2 (12,2)^a	53,8 (12,3)^a
<40 mg/dL homens <50 mg/dL mulheres, (%)	10,7	29,1^a	25,3^a	10,1	33,7^a	36,5^a
LDL, (DP)	136,5 (36,7)	103,9 (36,9)^a	100,8 (35,7)^a	147,8 (37,4)	117,9 (36,4)^a	104,1 (32,9)^{a,b}
≥ 100 mg/dl, (%)	85,1	50,5^a	44,0^a	91,2	66,3^a	40,4^{a,b}
Triglicérides, (DP)	151,0 (74,5)	170,4 (77,6)^a	175,1 (72,6)^a	139,3 (65,4)	175,2 (71,4)^a	181,6 (74,0)^a
≥ 150 mg/dl, (%)	43,4	55,3	62,7^a	35,7	60,9^a	63,5^a
HbA1c, (DP)	5,4 (0,3)	6,2 (0,5)^a	8,2 (1,3)^{a,b}	5,4 (0,3)	6,3 (0,5)^a	8,2 (1,2)^{a,b}

Nota: Dados expressos em porcentagem, média e desvio padrão (DP). Significância estatística $p < 0,05$. ^a Significativamente diferente de indivíduos sem diabetes; ^b Significativamente diferente de indivíduos com diabetes controlado.

Tabela 3. Modelos mistos lineares generalizados ajustados para trajetória de desempenho cognitivo durante oito anos de acompanhamento de acordo com a presença e controle do diabetes em 1.752 homens e 2.232 mulheres, participantes do Estudo ELSA (2004 – 2012).

	Homens n = 1.752	Mulheres n = 2.232
Modelo 1 – Cognição Global		
Parâmetros estimados (IC 95%)		
Intercepto		
Sem diabetes	Referência	Referência
Diabetes controlado	0,016 (- 0,144; 0,177)	- 0,094 (- 0,299; 0,110)
Diabetes não controlado	0,049 (- 0,106; 0,204)	0,118 (- 0,113; 0,350)
Slope		
Tempo, anos	- 0,105 (-0,196; -0,013)	- 0,023 (- 0,102; 0,055)
Tempo x sem diabetes	Referência	Referência
Tempo x diabetes controlado	- 0,001 (- 0,029; 0,028)	0,012 (- 0,019; 0,044)
Tempo x diabetes não controlado	0,032 (- 0,001; 0,065)	- 0,037 (- 0,073; - 0,001)*
Modelo 2 – Memória		
Intercepto		
Sem diabetes	Referência	Referência
Diabetes controlado	- 0,071 (- 0,228; 0,084)	- 0,200 (- 0,380; - 0,021)
Diabetes não controlado	- 0,128 (- 0,322; 0,064)	- 0,031 (- 0,254; 0,192)
Slope		
Tempo, anos	- 0,027 (- 0,101; 0,046)	- 0,161 (- 0,297; - 0,025)
Tempo x sem diabetes	Referência	Referência
Tempo x diabetes controlado	0,019 (- 0,010; 0,050)	0,028 (- 0,005; 0,062)
Tempo x diabetes não controlado	0,015 (- 0,028; 0,059)	0,003 (- 0,042; -0,049)
Modelo 3 – Orientação Temporal		
Intercepto		
Sem diabetes	Referência	Referência
Diabetes controlado	0,048 (- 0,128; 0,225)	- 0,058 (- 0,217; 0,100)
Diabetes não controlado	- 0,060 (- 0,286; 0,164)	- 0,133 (- 0,342; 0,074)
Slope		
Tempo, anos	- 0,081 (- 0,274; 0,111)	- 0,023 (- 0,066; 0,019)
Tempo x sem diabetes	Referência	Referência
Tempo x diabetes controlado	0,001 (- 0,037; 0,037)	0,013 (- 0,020; 0,048)
Tempo x diabetes não controlado	0,003 (- 0,046; 0,053)	0,008 (- 0,035; 0,052)
Modelo 4 – Função Executiva		
Intercepto		
Sem diabetes	Referência	Referência
Diabetes controlado	0,011 (- 0,158; 0,180)	- 0,019 (- 0,251; 0,213)
Diabetes não controlado	0,108 (- 0,060; 0,278)	0,169 (- 0,105; 0,444)
Slope		
Tempo, anos	- 0,104 (-0,203; -0,005)	0,073 (0,030; 0,116)
Tempo x sem diabetes	Referência	Referência
Tempo x diabetes controlado	- 0,005 (- 0,035; 0,025)	0,007 (- 0,027; 0,042)
Tempo x diabetes não controlado	0,031 (- 0,001; 0,062)	- 0,049 (- 0,092; - 0,007)*

Notas: O desempenho cognitivo em cada teste foi padronizado por z-escore. Para a cognição global, foi calculada a média das pontuações z dos testes cognitivos e, posteriormente, padronizada a média. Modelos ajustados por condições sociodemográficas (idade e riqueza familiar), hábitos comportamentais (etilismo, tabagismo e atividade física), condições de saúde (doenças cardiovasculares, acidente vascular encefálico e hipertensão), medidas antropométricas (circunferência de cintura) e bioquímicas (HDL colesterol, LDL colesterol e triglicérides). * $p < 0,05$.

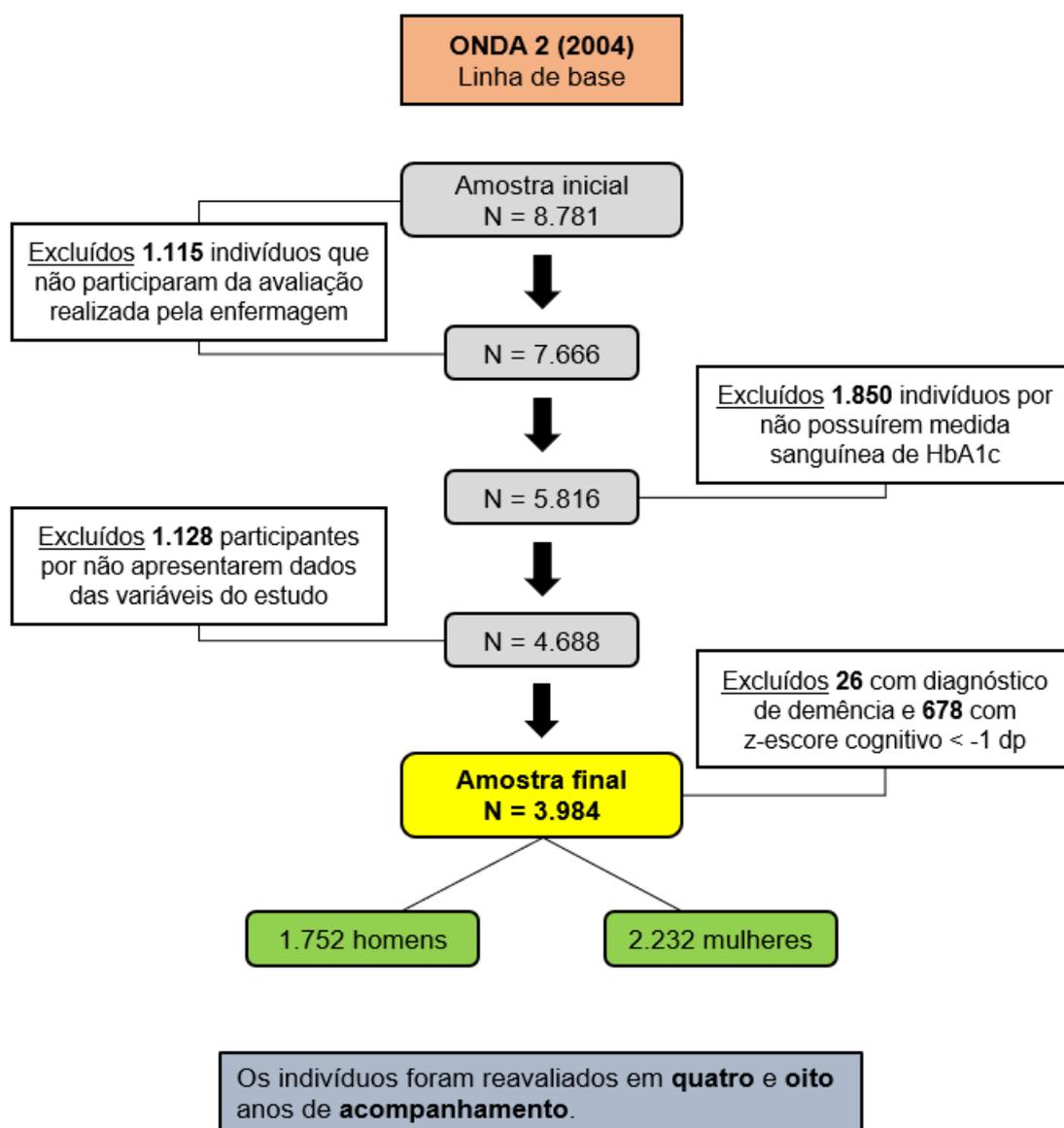
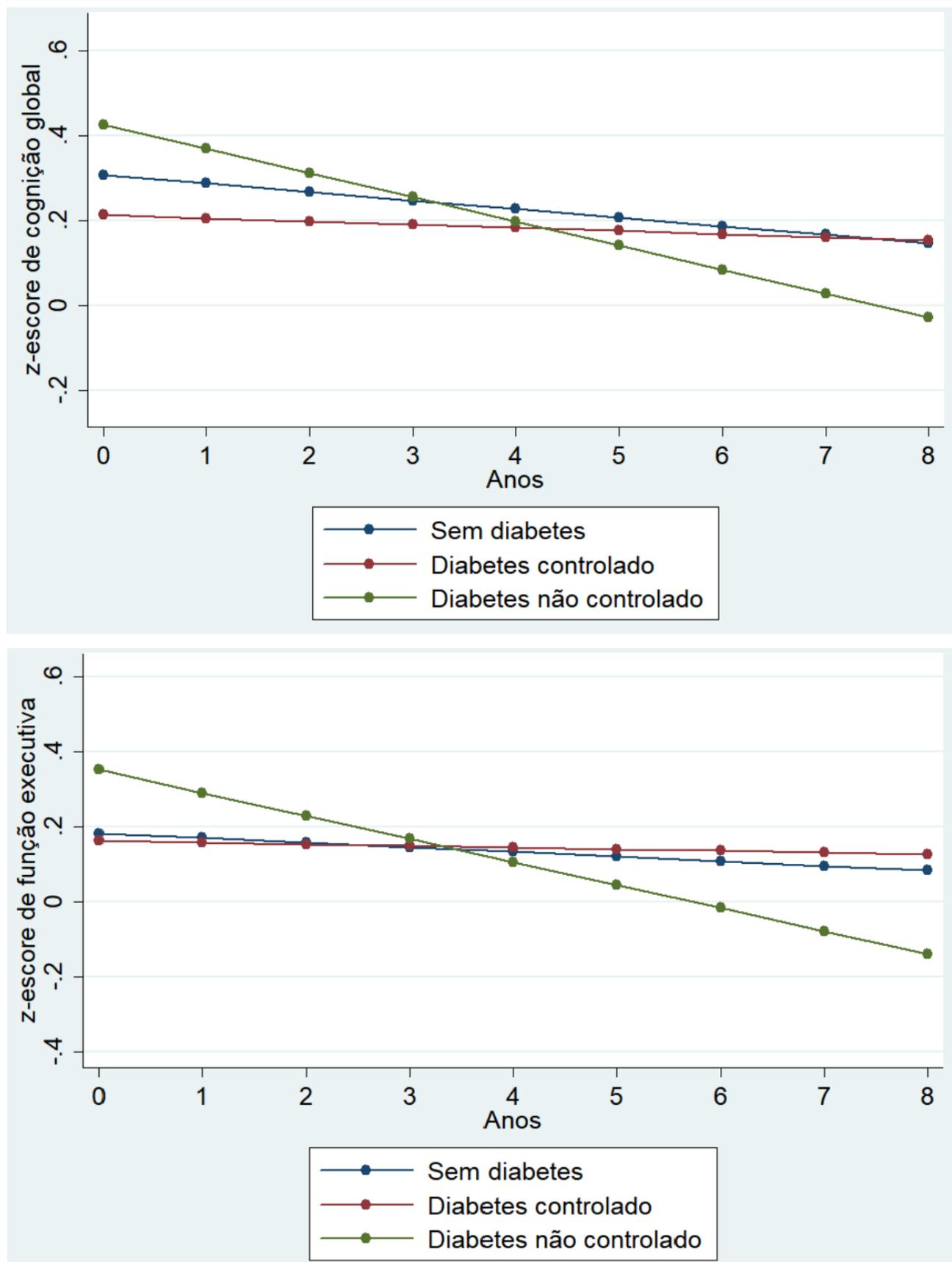
Figura 3. Fluxograma da amostra do Estudo.

Figura 4. Gráficos da trajetória da cognição global e da função executiva em mulheres, ao longo de oito anos de acompanhamento, de acordo com o estado de diabetes (n = 2.232), Estudo ELSA, 2004 – 2012.



5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mulheres com diabetes não controlado possuem maior risco de comprometimento da cognição global e do domínio função executiva. A função executiva parece ser mais afetada pelo diabetes não controlado do que os domínios memória e orientação temporal. Entre homens, não houve associação entre diabetes e declínio cognitivo.

Dessa forma, o controle glicêmico é essencial para prevenção do declínio cognitivo, principalmente em mulheres. Ressalta-se a importância da implementação de programas para promoção da saúde, que atuem no diagnóstico precoce, aderência do paciente ao tratamento, bem como transmissão de conhecimento acerca do diabetes, com o objetivo de prevenir possíveis complicações decorrentes da doença, inclusive o declínio cognitivo.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDRE, T. S. et al. The combination of dynapenia and abdominal obesity as a risk factor for worse trajectories of IADL disability among older adults. **Clin Nutr**, v. 37, n. 6, p. 2043-53, 2018. Doi: 10.1016/j.clnu.2017.09.018
- ALEXANDRE, T. S. et al. Dynapenic abdominal obesity as a risk factor for worse trajectories of ADL disability among older adults: the ELSA cohort study. **J Gerontol Ser A**, v. 74, p. 1112–8, 2019. Doi: 10.1093/gerona/gly182
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes – 2018. **Diabetes Care**, v. 41(Suppl. 1), n. 1, 2018, 159p. Doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-Sint01>
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. **Diabetes Care**, v. 44(Suppl. 1), S168–S179, 2021. Doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-s012>
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes – 2019. **Diabetes Care**, v. 42, n. 1, 2019, 193p. Doi: 10.2337/cd18-0105
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais - DSM-5 [recurso eletrônico]: **American Psychiatric Association**, 5 ed, Porto Alegre: Artmed, 2014.
- AVAGYAN, V., VANSTEELANDT, S. Stable inverse probability weighting estimation for longitudinal studies. **Scand J Statist**, v. 48, n. 3, p. 1-22, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1111/sjos.12542>
- BAARS, M. A. et al. Predictive value of mild cognitive impairment for dementia. The influence of case definition and age. **Dement Geriatr Cogn Disord**. v. 27, p. 173–181, 2009. Doi: 10.1159/000200465
- BARRETO, T. M. C. Fisiopatologia do envelhecimento cerebral e mecanismos anti-aging (Tese). Portugal: Faculdade de Ciências da Saúde, **Universidade Beira Interior**; 2020. 54p.
- BARTER, J. D., FOSTER, T. C. Aging in the Brain: New Roles of Epigenetics in Cognitive Decline. **Neuroscientist**, v. 24, n. 5, p. 516-525, 2018. Doi: 10.1177/1073858418780971
- BRAUNWALD, E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles. **Prog Cardiovasc Dis**. v. 62, n. 4, p. 298-302, 2019. doi: 10.1016/j.pcad.2019.07.003
- BURKE, S. N., BARNES, C. A. Neural plasticity in the ageing brain. **Nat Rev Neurosci**, v. 7, n. 1, p. 30-40, 2006. Doi: 10.1038/nrn1809
- CALLISAYA, M. L. et al. Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy and cognitive decline in older people: a longitudinal study. **Diabetologia**, v. 62, p. 448–458, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4778-9>
- COHEN, R. A., MARSISKE, M. M., SMITH, G. E. Neuropsychology of aging. **Handbook Clin Neurol**, v. 19, n. 167, p. 149-80, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00010-8>
- COLE, S. R., HERNÁN, M. A. Constructing Inverse Probability Weights for Marginal Structural Models **Am J Epidemiol.**, v. 168, n. 6, p. 656–664, 2008. Doi: 10.1093/aje/kwn164
- COSTA, R. Q. M. et al. Spatial orientation tasks show moderate to high accuracy for the diagnosis of mild cognitive impairment: a systematic literature review. **Arq. Neuro-Psiquiatr**, v. 78, n. 11, p. 713-723, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20200043>

DAZA, E. J., HUDGENS, M. G., HERRING, A. H. Estimating inverse-probability weights for longitudinal data with dropout or truncation: The xtrccipw command. **Stata J.** v. 17, n. 2, p. 253-278, 2017.

DREGAN, A., STEWART, R., GULLIFORD, M. C. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study. **Age Ageing.** v. 42, p. 338–345, 2013. Doi: 10.1093/ageing/afs166

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. In: **European Heart Journal**, v. 39, n. 33, p. 3021–3104, 2018. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

FLETCHER, E. et al. Brain Volume Change and Cognitive Trajectories in Aging. **Neuropsychology**, v. 32, n. 4, p. 436-449, 2018. Doi: 10.1037/neu0000447

FORONI, P. M., SANTOS, P. L. Fatores de risco e proteção associados ao declínio cognitivo no envelhecimento – revisão sistemática de literatura. **Rev Bras Promoç Saúde**, Fortaleza, v. 25, n. 3, p. 364-373, 2012.

GLOVACI, D., FAN, W., WONG, N. D. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. **Curr Cardiol Rep.** v. 21, n. 4, p. 1-8, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1107-y>

GREGG, E. W., SATTAR, N., ALI, M. K. The changing face of diabetes complications. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 4, n. 6, p. 537-47, 2016. Doi: 10.1016/S2213-8587(16)30010-9

GRUNDY, S. M. et al. Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). **Circulation-Hagerstown**, v. 106, n. 25, p. 3143, 2002.

HUPPERT, F. A., GARDENER, E., MCWILLIAMS, B. Cognitive function. In: Banks J, Breeze E, Lessof C, Nazroo J. eds. Retirement, health and relationships of the older population in England: **The 2004 English Longitudinal Study of Ageing**, p. 217–42, 2006.

IMRAN, A. S. et al. Targets for Glycemic Control. **Can J Diabetes**, v. 42, S42–S46, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.030>

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium: **International Diabetes Federation**, 2021. Disponível em: <<http://www.diabetesatlas.org>>

IZQUIERDO, I. Memória. 3ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2018. 124 p.

JUNIOR, C. A. M., MELO, L. B. R. Integração de três conceitos: função executiva, memória de trabalho e aprendizado. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 27, n. 3, p. 309-14, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-37722011000300006>

JUNIOR, C. A. M., FARIA, N. C. Memória. **Psicol. Reflex. Crit.**, v. 28, n. 4, p.780-88, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1590/1678-7153.201528416>

LAU, L. et al. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. **J Diabetes Investig.** v. 10, n. 3, p. 780-792, 2019. Doi: 10.1111/jdi.12932

LEBRÃO, M. L. O envelhecimento no Brasil: aspectos da transição demográfica e epidemiológica. **Epidemiologia e envelhecimento. Saúde Coletiva**, v. 4, n. 17, p. 135-40, 2007.

- LIANG, K.; ZEGER, S. L. Longitudinal data analysis using generalized linear models. **Biometrics**, v. 73, n. 1, p. 13-22, 1986. Doi: <https://doi.org/10.2307/2336267>
- MACENA W. G., HERMANO L. O., COSTA T. C. Alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento. **Rev Mosaicum**, v. 15, p. 223-38, 2018. Doi: <http://dx.doi.org/10.26893/rm.v15i27.64>
- MANSCHOT, S. M. et al. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. **Diabetologia**. v. 50, n. 11, p. 2388-2397, 2007. Doi: 10.1007/s00125-007-0792-z
- MCCARREY, A. C. et al. Sex differences in cognitive trajectories in clinically normal older adults. *Psychol Aging*, v. 31, p. 166–75, 2016. Doi: 10.1037/pag0000070
- MITSIOS, J. P. et al. Relationship Between Glycated Hemoglobin and Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Am Heart Assoc**. v. 7, p. 1-43, 2018. Doi: 10.1161/JAHA.117.007858
- MOSCOVITCH, M. Learning and memory. In: Baars BJ, Gage NM, editors. *Cognition, brain, and consciousness*. San Diego: **Academic Press**, p. 254-90, 2007.
- OFSTEDAL, M. B., FISHER, G., HERZOG, A. R. Documentation of Cognitive Functioning Measures in the Health and Retirement Study. **Survey Research Center - University of Michigan**. 2005. Disponível em: <<http://hrsonline.isr.umich.edu/sitedocs/userg/dr-006.pdf>>
- OPDEBEECK, C., MARTYR, A., CLARE, L. Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: A meta-analysis. **Aging, Neuropsychol. Cogn.** 2016. Doi: <https://doi.org/10.1080/13825585.2015.1041450>
- PAPPAS, C. et al. Blood Glucose Levels May Exacerbate Executive Function Deficits in Older Adults with Cognitive Impairment. **J Alzheimers Dis**, v. 67, n. 1, p. 81-89, 2019. Doi: 10.3233/JAD-180693
- PEER, M., LYON, R., ARZY, S. Orientation and disorientation: Lessons from patients with epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 41, 2014, p. 149–157. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.09.055>
- QIAO, H. Poor lung function accelerates cognitive decline in middle-aged and older adults: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 90, p. 104-129, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104129>
- RAMOS, L.R., VERAS, R. P., KALACHE, A. Envelhecimento populacional: uma realidade brasileira. **Rev de Saúde Pública**, v. 21, n. 3, p. 211-24, 1987. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0034-89101987000300006>
- RITCHIE, R. H., ABEL, E. D. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. **Circulation Research**. v. 126, p. 1501–1525, 2020. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315913
- RIVILIS I, H. J., CAIRNEY, J., KLENTROU, P., et al. Joint health surveys unit, National Centre for social research and University College London research Department of Epidemiology and Public Health. The health survey for England 2008. **Res Dev Disabil**, v. 32, p. 894–910, 2011.
- ROONEY, M. R. et al. American Diabetes Association Framework for Glycemic Control in Older Adults: Implications for Risk of Hospitalization and Mortality. **Diabetes Care**, v. 44, n. 7, p. 1524–1531, 2021. Doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-3045>
- SADANAND, S., BALACHANDAR, R., BHARATH, S. Memory and executive functions in persons with type 2 diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Metab Res Ver**, v. 32, n. 2, p. 132–42, 2016. Doi: 10.1002/dmrr.2664

SAEEDI, P. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 157, p. 1-10, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>

SHANG, Y. et al. Association of diabetes with stroke and post-stroke dementia: A population-based cohort study. **Alzheimer's Dement.** v. 16, p. 1003–1012, 2020. Doi: 10.1002/alz.12101

SRIKANTH, V. et al. Type 2 diabetes and cognitive dysfunction—towards effective management of both comorbidities. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 8, n. 6, p. 535–45, 2020. Doi: 10.1016/S2213-8587(20)30118-2

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: **Editora Clannad**, 2017.

STEPTOE, A. et al. Cohort Profile: The English Longitudinal Study of Ageing. **Int J Epidemiol**, v. 42, n. 6, p. 1640-48, 2013. Doi: 10.1093/ije/dys168

STRACHAN, M. W. R. D. Lawrence lecture 2010. The brain as a target organ in type 2 diabetes: exploring the links with cognitive impairment and dementia. **Diabet Med.** v. 28, n. 2, p. 141-147, 2011. Doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03199.x

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Waist circumference and waist–hip ratio: report of a WHO expert consultation. **WHO**, Geneva, p. 8–11, 2008.

ZEGER, S. L.; LIANG, K. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. **Biometrics**, v. 42, n. 1, p. 121-30, 1986. Doi: <https://doi.org/10.2307/2531248>

ZHENG, F. et al. HbA1c, diabetes and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. **Diabetologia**. v. 61, n. 4, p. 839-48, 2018. Doi: 10.1007/s00125-017-4541-7

ZILLIOX, L. A. et al. Diabetes and Cognitive Impairment. **Curr Diab Rep.**, v. 16, n. 9, p. 87, 2016. Doi: 10.1007/s11892-016-0775-x



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Gerontologia

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Natalia Cochar Soares, realizada em 20/09/2022.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Tiago da Silva Alexandre (UFSCar)

Profa. Dra. Claudia Kimie Suemoto (FMUSP)

Prof. Dr. Cesar Messias de Oliveira (UCL)

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia.