

**Associação entre a Diabetes Mellitus e a
Doença de Alzheimer
Um Estudo de Caso-Controlo**

Hugo Petiz de Freitas Dias Lousã

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Perez

março de 2022

Dedicatória

Aos meus, pais, avós, irmã e à Sara.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, ao Professor Doutor Francisco Alvarez, por aceitar o tema que propus, e por orientar e esclarecer todas as dúvidas que foram surgindo ao longo do trabalho, incentivando sempre as minhas ideias e a minha autonomia.

Agradeço a todos os meus colegas e amigos, que, ao longo destes 6 anos, foram essenciais tanto para o meu crescimento profissional como para o meu crescimento pessoal.

Agradeço a toda a minha família e à Sara, que me deram todo o apoio necessário durante este período e escutaram todas as minhas dúvidas, contribuindo com ideias e sugestões de melhoria, e que me motivaram para continuar a seguir o meu caminho.

Por fim, agradeço ao professor José Ramos, por contribuir com a revisão da língua portuguesa nesta dissertação.

Resumo

Introdução: A doença de Alzheimer e a diabetes *mellitus* tipo 2 são doenças altamente incapacitantes, com uma prevalência significativa na população portuguesa: 1,88 por cento (1) e 9,9 por cento (2), respetivamente. Recentemente, tem-se evidenciado uma relação entre ambas as patologias, no entanto, esta continua a ser uma área de controvérsia (3).

Objetivo: Com este trabalho, pretende-se estudar a associação entre a diabetes *mellitus* e a doença de Alzheimer, através de um estudo do tipo caso-controlo.

Metodologia: Este trabalho é um estudo retrospectivo do tipo caso-controlo com base na análise de processos clínicos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, no período compreendido entre maio de 2018 e dezembro de 2021. O grupo de casos foi composto por 173 doentes com diagnóstico de doença de Alzheimer. O grupo controlo (n=173) foi pareado para a idade e o sexo, utilizando pacientes do departamento de dermatologia, sem evidência de demência.

Resultados: Constatou-se uma diferença significativa entre os grupos nas seguintes variáveis: diabetes *mellitus* (p=0,003), hemoglobina glicada (p=0,044), antidiabéticos orais (p=0,013), inibidores da dipeptidil peptidase (p=0,038), hipertensão arterial (p=0,036), tensão arterial sistólica (p=0,009), taxa de filtração glomerular estimada (p<0,001), creatinina (p<0,001), hemoglobina (p<0,001), leucócitos, (p<0,001), neutrófilos, (p<0,001), rácio neutrófilos-linfócitos (p< 0,001), colesterol HDL (P=0,001), polifarmácia (p<0,001), antipsicóticos (p<0,001), antidepressivos (p<0,011) e estatinas (p<0,001). A regressão logística registou também associações estatisticamente significativas ao nível da diabetes *mellitus* (OR=2,905; IC 95% [1,553; 5,435]; p<0,001), da taxa de filtração glomerular estimada (OR=0,979; IC 95% [0,968; 0,990]; p<0,001), e do baixo Colesterol HDL (OR=3,011; IC 95% [1,560; 5,812]; p= 0,001).

Conclusão: Este estudo demonstrou uma associação significativa entre a diabetes *mellitus* e a doença de Alzheimer. O modelo de regressão logística demonstrou uma associação entre a doença de Alzheimer e o colesterol HDL, bem como entre a doença de Alzheimer e a taxa de filtração glomerular estimada. Apesar disso, considera-se que serão necessários mais estudos, de modo a confirmar as associações constatadas neste estudo.

Palavras-Chave

Doença de Alzheimer; Diabetes *mellitus*; Estudo Caso-Controlo; Doenças Neurodegenerativas; Odds-Ratio.

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease and type 2 diabetes *mellitus* are associated with high comorbidity levels, having a prevalence of 1.88% (1) and 9.9% (2), respectively, among the Portuguese population. Recent studies indicate a relationship between both pathologies. However, this remains an area of controversy (3).

Objective: This study aims to analyze the relationship between Alzheimer's disease and diabetes *mellitus* in a Case-Control Study.

Methods: This work is a retrospective case-control study using medical records from the Cova da Beira University Hospital Center from May 2018 to December 2021. The case group was composed of 173 patients with the diagnosis of Alzheimer's disease. The control group (n=173) was matched for age and sex, using patients from the dermatology department, without evidence of neurological disorders.

Results: There was a significant difference between the groups in the following variables: diabetes *mellitus* (p=0.003), glycated hemoglobin (p=0.044), oral antidiabetics (p=0.013), dipeptidyl peptidase inhibitors (p=0.038), arterial hypertension (p=0.036), systolic blood pressure (p=0.009), estimated glomerular filtration rate (p<0.001), creatinine (p<0.001), hemoglobin (p<0.001), leukocytes, (p<0.001), neutrophils, (p<0.001), neutrophil-lymphocyte ratio (p<0.001), HDL cholesterol (P=0.001), polypharmacy (p<0.001), antipsychotics (p<0.001), antidepressants (p<0.011) and statins (p<0.001). Logistic regression also showed statistically significant associations between Alzheimer disease and diabetes *mellitus* (OR=2.905; 95% CI [1.553; 5.435]; p<0.001), estimated glomerular filtration rate (OR=0.979; 95% CI [0.968; 0.990]; p<0.001) and low HDL cholesterol (OR=3.011; 95% CI [1.560; 5.812]; p=0.001).

Conclusions: This study showed a significant association between diabetes *mellitus* and Alzheimer's disease. The logistic regression model demonstrated an association between Alzheimer's disease and HDL cholesterol, as well as between Alzheimer's disease and estimated glomerular filtration rate. However, further investigation is necessary to confirm the associations found in this study.

Keywords

Alzheimer's Disease; Diabetes *Mellitus*; Case-Control Study; Neurodegenerative Diseases; Odds-Ratio.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract.....	ix
1. Introdução.....	1
2. Métodos.....	3
2.1. Amostra.....	3
2.2. Critérios de Inclusão	3
2.3. Critérios de Exclusão	3
2.4. Aprovação Ética	4
2.5. Método de Análise	4
2.6. Análise estatística	5
3. Resultados	6
4. Discussão.....	8
5. Limitações do Estudo.....	11
6. Conclusão	12
7. Bibliografia.....	13

Abreviaturas

Aβ	Proteína Beta-Amiloide
aGLP1	Agonistas dos recetores do GLP-1
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
DA	Doença de Alzheimer
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2
FA	Fibrilhação Auricular
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HTA	Hipertensão Arterial
IC	Intervalo de Confiança
iDPP4	Inibidores da Dipeptidil Peptidase 4
IMC	Índice de Massa Corporal
INSA	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
iSGLT2	Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2
NFT	Agregados Neurofibrilares
OR	<i>Odds-Ratio</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
TA_sis	Tensão arterial sistólica
TA_dia	Tensão arterial diastólica
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular estimada

1. Introdução

Globalmente, tem-se verificado um crescente envelhecimento da população. Estima-se que 12% da população mundial tenha uma idade superior a 60 anos, e que este valor aumente para 22% em 2050 (4). Estes dados levantam questões na prática da medicina, devido ao aparecimento de estados complexos de saúde que envolvem vários sistemas orgânicos, as síndromes geriátricas (4). Uma das mais importantes é a demência: trata-se de uma síndrome crónica caracterizada pela deterioração progressiva da função cognitiva, para além do que é esperado com a idade. Como consequência do envelhecimento populacional, é natural que a sua prevalência aumente. Calcula-se que, em 2021, existam 47 milhões de pessoas no mundo com demência e espera-se que este número triplique até 2050. (5,6)

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa, responsável por 60–80% dos casos de demência em maiores de 65 anos (5–7). Em Portugal, é estimado que 1,88% da população portuguesa sofra de demência, podendo aumentar para 3,82% em 2050 (1). A DA é caracterizada pela destruição lenta de neurónios no sistema nervoso central (SNC), devido à acumulação de placas senis com depósitos beta-amiloide ($A\beta$) e agregados neurofibrilares (NFT) de proteína tau. Começa cerca de 20 anos antes do diagnóstico clínico, tendo, inicialmente, uma fase assintomática, progredindo com perda da capacidade cognitiva através de um padrão característico e contínuo. No princípio, é afetada a memória, avançando para défices de linguagem e visuoespaciais, além de disfunções executivas (7–9). Os principais fatores de risco não modificáveis são a idade, a predisposição genética e a história familiar. Nos modificáveis, destacam-se os fatores de risco para doença cardiovascular (o tabagismo, a hipertensão arterial, a diabetes *mellitus* e a obesidade), o baixo nível de educação e atividade social e cognitiva, e, ainda, a história prévia de traumatismo crânio-encefálico (8,9). Não existe medicação que altere o curso da doença. No entanto, os inibidores da colinesterase e a memantina podem promover uma melhoria subjetiva do estado cognitivo (7–9).

A diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia crónica. Ocorre quando o corpo usa ineficientemente a insulina, quer seja por uma diminuição da sua produção ou por um aumento da resistência à sua ação (10,11). É uma doença associada ao estilo de vida, tendo como fatores de risco a falta de exercício físico ou excesso de peso (11). Tal como a DA, tem início anos antes das manifestações clínicas, sendo que, por vezes, aquando do diagnóstico, estão presentes complicações (10,11). Em Portugal, estima-se que 9,9% da população tenha DM, sendo que, na faixa dos 65–74 anos, o valor aumenta para 23,8% (2).

Tem-se verificado uma associação próxima entre as patologias que, embora muito estudada, permanece controversa (3). Estudos *in vitro* mostram a presença de recetores de insulina no SNC (12), que podem ter uma implicação na manutenção da função normal no SNC, sendo a resistência à insulina um fator comum à DM2 e à DA (12–14). Ainda, o stress oxidativo da DM2 forma espécies reativas de oxigénio que originam produtos finais da glicação avançada, levando à origem de A β e NFT (13,14). A inflamação crónica e a morte neuronal pela disfunção mitocondrial, a amiloidogénese, e a diminuição da acetilcolina são outros pontos comuns entre a fisiopatologia da DM2 e da DA. (12–14)

O objetivo deste trabalho é estudar a associação entre a DM2 e a DA, através de um estudo do tipo caso-controlo. Com base na literatura, espera-se encontrar uma maior prevalência de casos de DM2 no grupo com DA, com um *odds-ratio* superior a 1.

2. Métodos

O presente trabalho é um estudo retrospectivo do tipo caso-controlo. Para o grupo de casos, foram recolhidas informações clínicas do processo hospitalar de utentes do CHUCB, com diagnóstico de doença de Alzheimer e idade superior a 65 anos, admitidos entre 17 de maio de 2018 e 7 de dezembro de 2021. Como controlo foram usados utentes da consulta de dermatologia do CHUCB, entre 1 de janeiro e 30 de novembro de 2021.

2.1. Amostra

A amostra foi calculada através da fórmula de Fleiss com continuidade, para estudos de caso-controlo (15).

Apontou-se para uma percentagem de casos esperados no grupo de controlo de 23% (prevalência da DM em Portugal, na faixa etária acima de 65 anos) (2); um *odds-ratio* assumido de 2.0; com um intervalo de confiança desejado de 95% e uma potência desejada de 80% (16). Deste modo, chegou-se ao valor total de 346 utentes, 173 para o grupo de casos e 173 para o grupo de controlos.

Para o grupo de casos, os utentes foram ordenados pela data de admissão e selecionados 173, a partir do episódio mais recente.

Para o grupo de controlo, os utentes foram pareados 1:1 para o sexo e para a idade. No caso de haver idades omissas, selecionou-se o utente com idade mais próxima ao correspondente no grupo de casos.

2.2. Critérios de Inclusão

Foram incluídos no grupo de casos utentes do CHUCB com o diagnóstico de DA e idade superior a 65 anos.

Foram incluídos no grupo de controlo utentes da consulta de dermatologia do CHUCB sem o diagnóstico de DA e idade superior a 65 anos.

2.3. Critérios de Exclusão

Foram excluídos do grupo de casos todos os utentes sem DA, com outros tipos de demência que não DA, ou com DA familiar.

Foram excluídos do grupo de controlo todos os utentes com diagnóstico ou suspeita de demência, nomeadamente DA, demência vascular, demência frontotemporal, doença de corpos de Lewy, e paralisia supranuclear progressiva.

2.4. Aprovação Ética

O trabalho foi submetido à comissão de ética do CHUCB a 9 de agosto de 2021, tendo obtido aprovação, por unanimidade, a 29 de outubro de 2021.

Ao longo de todo o trabalho foi respeitado anonimato dos utentes.

2.5. Método de Análise

Foi feita a recolha de várias informações clínicas, tendo em especial atenção o diagnóstico de DA e DM. Para além desta informação, foi feita a recolha dos seguintes dados:

- Dados Sociodemográficos
 - Idade do utente;
 - Sexo do utente;
 - Nível de instrução;
- Dados de saúde
 - Peso e Índice de Massa Corporal (IMC);
 - Fatores relacionados com o controlo da DM, nomeadamente os valores estáveis mais recentes do nível glicémico e da hemoglobina glicada (HbA1c), uso de insulina e outra medicação antidiabética;
 - Fatores de risco cardiovasculares, tendo em conta o diagnóstico de fibrilação auricular (FA), cardiopatia isquémica, acidentes vasculares cerebrais e hipertensão arterial (HTA) (neste último, acrescenta-se o controlo da hipertensão, através do valor da tensão sistólica e diastólica da última medição, e a medicação em uso);
 - Valor estável mais recente de Taxa de Filtração Glomerular estimada;
 - Valores estáveis mais recentes de hemoglobina, leucócitos totais, neutrófilos, linfócitos e plaquetas;
 - Valores estáveis mais recentes do perfil lipídico, contemplando o valor do colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicéridos. Neste caso, a variável colesterol HDL é convertida numa variável binomial, sendo classificada como baixo HDL, se $\leq 40\text{mg/dL}$ e HDL normal $>40\text{mg/dL}$;
 - Níveis de tabagismo, em Unidades Maço Ano;
 - Consumo de álcool;
 - Valores do Mini-Mental State Examination;
 - Medicação habitual, tendo em conta o nível de polifarmácia (definiu-se polifarmácia como a toma concomitante de ≥ 4 medicamentos).

2.6. Análise estatística

A distribuição das variáveis contínuas foi analisada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as variáveis contínuas, foram usados testes paramétricos nas que seguiam distribuição normal, e não paramétricos nas que não seguiam. As associações entre as variáveis: peso, tensão arterial diastólica (TA_dia) e colesterol total foram analisadas através do teste-t para amostras independentes. As restantes variáveis contínuas foram consideradas não paramétricas e, portanto, utilizou-se o teste U de Mann-Whitney. As associações entre a variável dependente (DA) e as variáveis independentes binomiais foram testadas através do teste de Qui-Quadrado de Pearson. As variáveis que constituem fatores de risco pré-estabelecidos para a variável dependente foram inseridas num modelo de regressão logística binomial com seleção “Forward: Conditional”. Considerou-se significância estatística $p \leq 0,05$ para todos os testes. A análise estatística foi efetuada utilizando o SPSS v.28.0.

3. Resultados

A amostra final foi composta por 346 utentes, 173 utentes com DA, que integraram o grupo de casos, e 173 sem DA, que integraram o grupo de controlo.

No grupo de casos foram analisados 255 utentes, sendo que 82 casos foram excluídos por: terem demência não Alzheimer; estarem codificados no sistema, mas sem diagnóstico de DA; terem idade inferior a 65 anos. No grupo de controlos foram analisados 193 utentes, sendo que 20 controlos foram excluídos por terem algum tipo de demência.

Os grupos foram pareados 1:1 para idade e sexo, excetuando 2 casos que não tinham idade correspondente no grupo de controlo. Nesses casos, usou-se a idade mais próxima na base de dados, nomeadamente de 90 para 91 anos e 90 para 89 anos.

Tabela 1 - Resultados

		Alzheimer		Significância
		Sem Alzheimer (n=173) ¹	Com Alzheimer (n=173)	
Género	Masculino	30,1%	30,1%	1,000
	Feminino	69,9%	69,9%	1,000
Idade (anos)		84,2 ± 6,40	84,2 ± 6,40	0,986
Peso (Kg)		67,5 ± 12,84 (n=57)	64,7 ± 11,17 (n=57)	0,224
DM (%n)		21,4%	35,8%	*0,003
Glicemia (mg/dL)		112,9 ± 28,88 (n=171)	121,2 ± 51,49	0,668
HbA1c (%)		5,98 ± 0,84 (n=85)	6,47 ± 1,42 (n=75)	*0,044
Insulina (%n)		4,6%	9,8%	0,062
Antidiabéticos Orais		20%	38%	*0,013
Metformina (%n)		12,7%	17,3%	0,229
Sulfonilureia (%n)		0,6%	1,2%	0,562
IDPP4 (%n)		9,2%	16,8%	*0,038
iSGLT2 (%n)		5,2%	2,3%	0,157
aGLP1 (%n)		0,6%	0,9%	0,562
FA (%n)		17,3%	14,5%	0,462
Cardiopatia Isquémica (%n)		11%	9,2%	0,593
AVC		3,5%	6,4%	0,214
HTA (%n)		67,1%	56,1%	*0,036
TA_sis (mmHg)		133,0 ± 16,74 (n=118)	126,9 ± 15,67 (n=156)	*0,009
TA_dia (mmHg)		72,3 ± 15,73 (n=118)	70,3 ± 12,19 (n=156)	0,231
TFGe (mL/min/1,72m ²)		74,2 ± 32,21	61,7 ± 19,59	*<0,001

	Alzheimer		Significância
	Sem Alzheimer (n=173) ¹	Com Alzheimer (n=173)	
Creatinina (mg/dL)	0,96 ± 0,56	1,03 ± 0,32	*<0,001
Hemoglobina (x10 ³)	13,1 ± 1,60	11,9 ± 2,04	*<0,001
Leucócitos (x10 ³)	7,37 ± 2,67	8,46 ± 3,24	*<0,001
Neutrófilos (x10 ³)	4,70 ± 2,33	5,91 ± 2,95	*<0,001
Linfócitos (x10 ³)	1,85 ± 1,16	1,69 ± 0,94	0,189
Rácio Neutrófilos/Linfócitos	3,32 ± 3,11	4,87 ± 4,34	*<0,001
Plaquetas (x10 ³)	213 ± 80,0	224 ± 78,9	0,094
Triglicerídeos (mg/dL)	110,2 ± 42,52 (n=129)	114,2 ± 53,69 (n=108)	0,933
Colesterol Total (mg/dL)	168,8 ± 37,8 (n=128)	160,1 ± 42,77 (n=109)	0,100
Colesterol LDL (mg/dL)	96,6 ± 32,3 (n=125)	91,6 ± 38,04 (n=107)	0,162
Colesterol HDL (mg/dL)	53,9 ± 16,6 (n=125)	47,5 ± 16,99 (n=108)	*0,001
MMSE	-	14,6 ± 9,36 (n=47)	
Polifarmácia (%n)	72,3%	90,2%	*<0,001
Medicação Habitual (n)	5,5 ± 3,3	8,0 ± 3,6	*<0,001
Antipsicóticos (%n)	9,2%	68,8%	*<0,001
Antidepressivos (%n)	32,4%	52%	*0,011
Anticoagulantes (%n)	23,7%	17,3%	0,143
Estatinas (%n)	47,4%	35,8%	*0,029
Memantina (%n)	-	54,9%	
Donepezilo (%n)	-	27,7%	
Rivastigmina (%n)	-	11,6%	
Galantamina (%n)	-	3,5%	

¹Se não indicado, n=173

Foi feita uma regressão logística binomial, onde se inseriram as variáveis: idade, gênero, DM, HTA, FA, AVC, cardiopatia isquêmica, TFG e o colesterol HDL baixo. Utilizou-se a DA como variável dependente. As variáveis que contribuíram significativamente para o modelo de regressão foram a diabetes *mellitus* (OR=2,905; IC 95% [1,553; 5,435]; p<0,001), a TFG e (OR=0,979; IC 95% [0,968; 0,990]; p<0,001), e o baixo colesterol HDL (OR=3,011; IC 95% [1,560; 5,812]; p= 0,001). O modelo ajusta-se ao conjunto de dados obtidos ($X^2_{HL}[8]=3,309$; p=0,914). Apresenta uma sensibilidade de 72,0% e especificidade de 59,4%; valor preditivo positivo de 64,3% e valor preditivo negativo de 67,7%.

4. Discussão

Sabemos que tanto a DA como a DM são doenças com elevada prevalência em Portugal (1,2) e que a sua relação tem sido amplamente estudada (12–14,17–20). No entanto, como é dito por Zhang *et al.* (3), permanece uma área de controvérsia. Este trabalho procurou identificar uma associação entre as patologias, permitindo reforçar as ideias propostas por outros autores e, assim, promover investigações que visem estabelecer uma relação clara entre a DM e a DA.

Neste estudo, analisaram-se processos clínicos de vários utentes divididos em dois grupos, um com DA, outro sem (DA). Concluiu-se que a prevalência de diabéticos é significativamente maior no grupo com doentes de Alzheimer ($p=0,003$). Segundo Barreto *et al.* (2), a prevalência desta patologia na população portuguesa, entre os 65 e os 75 anos, é de 23,8% (IC 95% [19,3-29,0], $p<0,001$). Tendo em conta os resultados, vemos que o grupo de controlo se encontra dentro deste intervalo de confiança, sendo, por isso, semelhante à população geral. Ao invés, o grupo de casos encontra-se 6,8% acima desse limite superior, e 14,4% acima da prevalência registada nos controlos. Através de uma regressão logística ajustada para outras covariáveis, identificamos que a probabilidade de ter Alzheimer é 2,905 vezes superior em diabéticos versus não diabéticos ($p<0,001$). Os dados obtidos sustentam as ideias apresentadas por outros autores de que existe relação entre as patologias: em vários trabalhos teóricos, como abordado na introdução, demonstrou-se uma base fisiopatológica que confirma uma associação entre a DA e a DM (12–14,17,18); um caso-controlo, com 270 participantes, por Garcia-Lara *et al.* (19), obteve um OR= 2,33 (IC 95% [1,35-4,02], $p<0,010$) e um coorte de 8 anos, com mais de 1,2 milhões de participantes, por Wang K-C *et al.* (20), obteve um OR= 1,45 (IC 95% [1,38–1,52], $p<0,050$). Por fim, há uma percentagem significativamente superior de utentes com medicação antidiabética no grupo de casos, justificada pelo facto de haver um maior número de doentes diabéticos neste grupo.

Relativamente ao baixo HDL, encontrou-se uma associação significativa, que corrobora os resultados de outros autores ($p=0,001$). Um estudo coorte com 781 participantes, por Svensson *et al.* (21), concluiu que existe uma relação inversamente proporcional entre o nível de HDL e o risco de desenvolver demência. O mesmo estudo de Garcia-Lara *et al.* (19), que mostrou uma associação entre a DA e a DM, indica haver uma associação entre baixo HDL e a DA, OR= 1,66 (IC 95% [0,99-2,79], $p=0,05$). De salientar ainda que, no presente estudo, a toma de Estatinas é significativamente superior no grupo de controlo ($p=0,029$) e que Jeong *et al.* (22) concluíram, em 2021, que o uso a longo prazo de Estatinas reduz as possibilidades de desenvolver DA, OR= 0,79 (IC 95% [0,68–0,92]). No entanto, visto que a

única diferença significativa no painel lipídico entre grupos se verifica no colesterol HDL (apesar de o consumo de Estatinas ser significativamente superior no grupo de controlo), podemos questionar-nos se a associação demonstrada por esse trabalho se deve diretamente ao consumo deste fármaco ou, indiretamente, ao aumento do colesterol HDL provocado pelas Estatinas, como sugerido por McTaggart *et al.* (23).

No que concerne à TFGe, demonstrou-se uma associação inversa entre grupos ($p < 0,001$). É importante referir que, visto que uma elevada TFGe indica boa função renal, este valor deve ser interpretado ao contrário dos anteriores, ou seja, um OR superior a 1 deve ser considerado protetor. A literatura mantém-se controversa quanto ao papel deste valor na DA (24,25). Apesar disso, há dois fatores que nos indicam que podemos estar perante uma variável de confusão. Em primeiro lugar, há estudos que concluem que a diminuição da TFGe pode ser consequência da própria DA, devido à acumulação de $A\beta$ nos glomérulos, ou ser um marcador do processo partilhado de degeneração vascular entre as funções renal e cerebral, como sugerido por Kerr *et al.* (26). Em segundo lugar, os resultados indicam-nos que existe uma percentagem significativamente maior de diabéticos no grupo de casos ($p < 0,003$), acrescido a um pior controlo glicémico (valor de HbA1c) ($p < 0,044$). Por essa razão, sendo a nefropatia diabética consequência de um mau controlo glicémico em diabéticos, podemos colocar a hipótese deste valor estar alterado, simplesmente por haver uma maior proporção de diabéticos entre os casos. Por isso, devem ser feitos mais estudos, de modo a estabelecer o papel e a origem da relação entre a função renal e a DA.

Relativamente à tensão arterial, observamos uma diferença entre grupos ($p = 0,036$). A nível nacional, segundo um estudo do INSA por Rodrigues *et al.* (27), a prevalência desta patologia na população acima dos 65 anos é de 71,3% (IC 95% [65,7-76,4], $p < 0,001$). Observando os resultados, vemos que o grupo de controlo se encontra dentro deste intervalo de confiança. No entanto, nos casos, a prevalência da HTA é significativamente inferior, o que, aparentemente, contraria os achados da literatura que indicam a HTA como um fator de risco para a DA (8,9,28). Uma possível explicação para este valor é que, apesar de a HTA ser um fator de risco para DA, a fisiopatologia da DA leva a que haja uma progressão para a hipotensão, como sugerido por Feldstein *et al.* (28). Por essa razão, como este estudo avalia doentes que já desenvolveram DA, e visto que a alteração do perfil tensional dos doentes é característica da progressão fisiopatológica desta doença, não é possível aferir corretamente o papel da tensão arterial na origem da DA. Além disso, o modelo de regressão logística não incluiu esta variável, pelo que torna menos provável a existência de uma correlação.

Quanto ao valor da hemoglobina, observa-se também uma diferença significativa entre grupos ($p < 0,001$). Os dados obtidos confirmam os resultados de que existe uma coexistência entre baixos valores de hemoglobina e DA (29,30). No entanto, a relação

causa-efeito ainda não é consensual, sendo que a evidência atual pende para que a anemia em doentes de Alzheimer se deva ao perfil neuro-inflamatório e a alterações de homeostasia do ferro, decorrentes da própria doença, como descrito por Faux *et al.* (30), explicando, assim, que a significância estatística da anemia, provavelmente, se deve à DA. Apesar disso, o papel da hemoglobina na patologia de Alzheimer ainda é duvidoso, precisando de investigação adicional para estabelecer uma associação.

Observou-se também uma diferença, com significância estatística, a nível dos leucócitos, mais precisamente nos neutrófilos ($p < 0,001$). Uma das características que está a ganhar relevo na literatura é o rácio neutrófilos/linfócitos, sugerido por Baykan *et al.* (31) e Sayed *et al.* (32), como um potencial marcador para diagnóstico de DA. No presente trabalho, vemos que este rácio é significativamente superior no grupo de casos ($p < 0,001$), sendo que apenas são observadas diferenças significativas no numerador ($p < 0,001$). Esta diferença é explicada pelo papel central dos neutrófilos no processo neuro-inflamatório decorrente da DA, como demonstrado por Sayed *et al.* (32). No entanto, tal como a hemoglobina, o papel desta variável é muito experimental, havendo necessidade de mais estudos para estabelecer uma relação clara entre o rácio neutrófilos-linfócitos e a DA.

Relativamente à polifarmácia, vemos que os doentes de Alzheimer estão significativamente mais medicados que o grupo de controlo ($p < 0,001$). Isto pode ser explicado pelo facto de haver consumo de medicação anti-demencial (como a Memantina, o Donepezilo, a Rivastigmina e a Galantamina), maior consumo de antipsicóticos ($p < 0,001$) e de antidepressivos ($p = 0,011$). Esta medicação é utilizada nos doentes de Alzheimer, quer para controlo da progressão, quer para controlo da sintomatologia neuropsiquiátrica decorrente da DA (9).

5. Limitações do Estudo

Em primeiro lugar, este estudo foi limitado pela falta de informações nos processos clínicos dos utentes. Quatro variáveis tiveram de ser abandonadas, por estarem presentes em menos de 10 dos utentes de cada grupo: o valor IMC, presente em 7 casos e 4 controlos (dado não haver registo da altura dos utentes, também não foi possível calcular); o nível de instrução, disponível apenas em 9 utentes do grupo de casos e 3 do grupo de controlo; o consumo de álcool, apenas descrito em 2 casos e 3 controlos; e os níveis de tabagismo, descrito em 5 casos e 3 controlos.

Em segundo lugar, pode haver um viés de seleção. Como tentativa de o contornar, parearam-se os grupos para sexo e idade, e utilizaram-se utentes da mesma zona geográfica. No entanto, não nos podemos esquecer que a população usada como controlo continua a ser restrita a um meio hospitalar, a consulta de dermatologia. Deste modo, apesar destes utentes apresentarem uma patologia consideravelmente mais ligeira, com um perfil de comorbilidades mais próximo da população geral (comparativamente a outros serviços intra-hospitalares), continua a representar uma parte desta, que tem doença dermatológica, e não a totalidade.

Por fim, a natureza retrospectiva do estudo não nos permite estabelecer uma relação de causalidade entre exposição e *outcome*. Apenas é possível demonstrar a existência de uma correlação entre estes. Serão necessários estudos de natureza prospetiva para estes resultados serem confirmados.

6. Conclusão

Este estudo demonstrou uma associação significativa entre a diabetes *mellitus* e a doença de Alzheimer, sustentando a hipótese colocada na introdução. O modelo de regressão logística demonstrou uma associação, suportada pela literatura, entre a doença de Alzheimer e o colesterol HDL, e entre a doença de Alzheimer e a taxa de filtração glomerular estimada.

Além disso, demonstraram-se diferenças significativas, corroboradas pela literatura, entre os valores de hemoglobina, rácio neutrófilos-linfócitos e a polifarmácia, nos doentes com Alzheimer, relativamente ao controlo. Contudo, a variável hipertensão arterial demonstrou uma discrepância relativamente à literatura, que coloca este valor como fator de risco para a doença de Alzheimer, sendo esta justificada pela natureza retrospectiva do estudo.

Por fim, considera-se que são necessários mais estudos, de preferência prospetivos, de modo a confirmar as associações constatadas neste estudo, identificando o papel das variáveis, cuja associação com a doença de Alzheimer foi distorcida, pela natureza retrospectiva deste trabalho.

7. Bibliografia

1. Alzheimer Europe. Dementia in Europe Yearbook 2019. Estimating the prevalence of dementia in Europe. 2019. 74–75 p.
2. Barreto M, Kislaya I, Gaio V, Rodrigues AP, Santos AJ, Namorado S, *et al.* Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes in Portugal: Results from the first National Health examination Survey (INSEF 2015). *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Apr 3];140:271–8. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168822717318673>
3. Zhang J, Chen C, Hua S, Liao H, Wang M, Xiong Y, *et al.* An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer’s disease. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2021 Feb 9];124:41–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822716315376>
4. World Health Organization. Fact Sheet: Ageing and health [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 11]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
5. World Health Organization. Fact Sheet: Dementia [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 11]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
6. Emmady PD, Tadi P. Dementia. In: *StatPearls* [Internet]. 2022. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32491376>
7. Ljubenkov P, Geschwind M. Dementia. *Semin Neurol* [Internet]. 2016 Sep 19 [cited 2021 Mar 11];36(04):397–404. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27643909>
8. Alzheimer Association. 2020 Alzheimer’s disease facts and figures. Vol. 16, *Alzheimer’s and Dementia*. John Wiley and Sons Inc.; 2020 Mar.
9. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison’s principles of internal medicine, twentieth edition*. 20th ed.

- Columbus, OH: McGraw-Hill Education; 2018. 3108–3114 p.
10. Kharroubi AT. Diabetes *mellitus*: The epidemic of the century. World J Diabetes [Internet]. 2015 [cited 2021 Apr 30];6(6):850. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v6/i6/850.htm>
 11. World Health Organization. Fact Sheet: Diabetes [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 30]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
 12. Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, Frittitta L. Type 2 Diabetes *Mellitus* and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications. Int J Mol Sci [Internet]. 2018 Oct 24 [cited 2021 Mar 16];19(11):3306. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/11/3306>
 13. Kandimalla R, Thirumala V, Reddy PH. Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 Mar 16];1863(5):1078–89. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443916302150>
 14. Cordeiro FCP. Associação entre Doença de Alzheimer e Diabetes Diabetes tipo 3? [Internet]. [Covilhã]: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior; 2013 [cited 2021 Jun 3]. Available from: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/4791/1/2843_5683.pdf
 15. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Statistical Methods for Rates and Proportions. Statistical Methods for Rates and Proportions. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2003. Formula 3.19. (Wiley Series in Probability and Statistics).
 16. Pourhoseingholi MA, Vahedi M, Rahimzadeh M. Sample size calculation in medical studies. Gastroenterol Hepatol from bed to bench [Internet]. 2013 [cited 2021 Apr 5];6(1):14–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017493/>
 17. Hayden. Type 2 Diabetes *Mellitus* Increases The Risk of Late-Onset Alzheimer's Disease: Ultrastructural Remodeling of the Neurovascular Unit and Diabetic Gliopathy. Brain Sci [Internet]. 2019 Sep 29 [cited 2021 Jan

- 28];9(10):262. Available from: www.mdpi.com/journal/brainsci
18. Chornenkyy Y, Wang W, Wei A, Nelson PT. Alzheimer's disease and type 2 diabetes *mellitus* are distinct diseases with potential overlapping metabolic dysfunction upstream of observed cognitive decline. *Brain Pathol* [Internet]. 2019 Jan 9 [cited 2021 Jan 28];29(1):3–17. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bpa.12655>
 19. García-Lara JMA, Aguilar-Navarro S, Gutiérrez-Robledo LM, Avila-Funes JA. The metabolic syndrome, diabetes, and Alzheimer's disease. *Rev Invest Clin* [Internet]. 2010 Jul [cited 2022 Jan 10];62(4):343–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21218671>
 20. Wang K-C, Woung L-C, Tsai M-T, Liu C-C, Su Y-H, Li C-Y. Risk of Alzheimer's Disease in Relation to Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jan 29];38(4):237–44. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/337428>
 21. Svensson T, Sawada N, Mimura M, Nozaki S, Shikimoto R, Tsugane S. The association between midlife serum high-density lipoprotein and mild cognitive impairment and dementia after 19 years of follow-up. *Transl Psychiatry* 2019 91 [Internet]. 2019 Jan 18 [cited 2022 Feb 2];9(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41398-018-0336-y>
 22. Jeong SM, Shin DW, Yoo TG, Cho MH, Jang W, Lee J, *et al.* Association between statin use and Alzheimer's disease with dose response relationship. *Sci Reports* 2021 111 [Internet]. 2021 Jul 27 [cited 2022 Feb 2];11(1):1–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-94803-3>
 23. McTaggart F, Jones P. Effects of Statins on High-Density Lipoproteins: A Potential Contribution to Cardiovascular Benefit. *Cardiovasc Drugs Ther* [Internet]. 2008 Aug [cited 2022 Feb 2];22(4):321. Available from: [/pmc/articles/PMC2493531/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17811111/)
 24. Wu J-J, Weng S-C, Liang C-K, Lin C-S, Lan T-H, Lin S-Y, *et al.* Effects of kidney function, serum albumin and hemoglobin on dementia severity in the oldest old people with newly diagnosed Alzheimer's disease in a residential

- aged care facility: a cross-sectional study. *BMC Geriatr* [Internet]. 2020 Oct 7 [cited 2022 Jan 9];20(1):391. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33028210>
25. Paterson EN, Williams MA, Passmore P, Silvestri G, MacGillivray TJ, Maxwell AP, *et al.* Estimated Glomerular Filtration Rate is not Associated with Alzheimer's Disease in a Northern Ireland Cohort. Kehoe P, editor. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2017 Nov 7 [cited 2022 Jan 9];60(4):1379–85. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-170480>
 26. Kerr E, Craig D, McGuinness B, Dynan KB, Fogarty D, Johnston JA, *et al.* Reduced estimated glomerular filtration rate in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2009 Sep [cited 2022 Jan 9];24(9):927–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gps.2197>
 27. Rodrigues AP, Gaio V, Kislaya I, Graff-Iversen S, Cordeiro E, Silva AC, *et al.* Sociodemographic disparities in hypertension prevalence: Results from the first Portuguese National Health Examination Survey. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Feb 25];38(8):547–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0870255119304986>
 28. Feldstein CA. Association between Chronic Blood Pressure Changes and Development of Alzheimer's Disease. de la Torre J, editor. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2012 Oct 29 [cited 2022 Feb 25];32(3):753–63. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-2012-120613>
 29. Kung WM, Yuan SP, Lin MS, Wu CC, Islam MM, Atique S, *et al.* Anemia and the Risk of Cognitive Impairment: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci* 2021, Vol 11, Page 777 [Internet]. 2021 Jun 11 [cited 2022 Feb 18];11(6):777. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3425/11/6/777/htm>
 30. Faux NG, Rembach A, Wiley J, Ellis KA, Ames D, Fowler CJ, *et al.* An anemia of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 2014 1911 [Internet]. 2014 Jan 14 [cited 2022 Feb 18];19(11):1227–34. Available from:

<https://www.nature.com/articles/mp2013178>

31. Baykan H, Baykan O, Esen EC, Tirak A, Akdeniz Gorgulu S, Karlidere T. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential differential diagnostic marker for Alzheimer's disease, major depressive disorder, and Parkinson's disease. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurol Sci* [Internet]. 2018 Dec 26 [cited 2022 Feb 19];31(4):389–95. Available from: <https://dusunenadamdergisi.org/article/39>
32. Sayed A, Bahbah EI, Kamel S, Barreto GE, Ashraf GM, Elfil M. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease: Current understanding and potential applications. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2020 Dec [cited 2022 Jan 9];349:577398. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165572820305336>