
ARTIGO ORIGINAL

Impacto do perfil lipídico no mini-exame do estado mental de idosos**Renata Francioni Lopes¹, Cecília Rosmaninho Mantovani², Juliana Dutra Silvestre Mendes³, Vilma Duarte Câmara⁴****Resumo**

Introdução: Neste estudo investigamos se a dislipidemia é fator de risco para as doenças cerebrovasculares, levando à alteração nas diferentes áreas cognitivas avaliadas no Mini Exame do Estado Mental (MEEM).

Objetivo: Avaliar o perfil das diferentes frações lipídicas (colesterol total, LDL, HDL, colesterol não HDL e triglicerídeos) de uma amostra de idosos de acordo com as áreas cognitivas analisadas no MEEM.

Métodos: Trinta e quatro idosos foram submetidos à coleta sanguínea para mensuração do perfil lipídico e cálculo do colesterol não HDL. A análise do MEEM baseou-se nas diferentes áreas cognitivas já validadas. Foi utilizado o teste T de Student para avaliar as médias entre os grupos de frações lipídicas alteradas ou não.

Resultados: Pacientes com níveis séricos de triglicerídeos aumentados apresentaram resultado de MEEM com maior prejuízo na Memória de Fixação ($p=0,047$). Estes pacientes também apresentavam

menores níveis de HDL colesterol ($p=0,016$). Apenas o LDL quando alterado sinalizava também alterações nas demais frações lipídicas (colesterol total $p=0,000$; triglicerídeos $p=0,010$; HDL $p=0,049$, colesterol não HDL $p=0,000$), quando comparado ao grupo com fração lipídica correspondente normal.

Conclusão: Os níveis das frações lipídicas não alteraram a interpretação do MEEM, exceto os triglicerídeos que em níveis mais elevados foram associados a uma redução na pontuação da memória de fixação. Através deste estudo, podemos ressaltar o possível papel da hipertrigliceridemia e provavelmente da síndrome metabólica na performance cognitiva em idosos.

Descritores: 1. Idoso;
2. Cognição;
3. Lipídios.

1 - Doutora em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro e Especialista em Gerontologia e Geriatria Interdisciplinar pela Universidade Federal Fluminense (UFF), Geriatria do Campus Mequinho- Hospital Universitário Antônio Pedro- UFF.

2 - Interna de Medicina pela UFF e Monitora da Disciplina de Geriatria da Faculdade de Medicina da UFF- Campus Mequinho- Hospital Universitário Antônio Pedro-UFF.

3 - Interna de Medicina pela UFF.

4 - Doutora em Neurologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro e Geriatria pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, Professor Associado II de Neurologia da Universidade Federal Fluminense e Coordenadora do Programa Interdisciplinar de Geriatria e Gerontologia da Universidade Federal Fluminense e do Curso de Pós- Graduação de Gerontologia e Geriatria Interdisciplinar da UFF.

Abstract

Background: This study investigated whether the dyslipidemia is a risk factor for cerebrovascular diseases, leading to change in different cognitive areas assessed in the Mini-Mental State Examination (MMSE).

Objective: To evaluate the different fractions of lipid profile (total cholesterol, LDL, HDL, non-HDL cholesterol and triglycerides) from a sample of elderly in accordance with the cognitive areas examined in the MMSE.

Methods: Thirty-four elderly people were subjected to blood collection for measurement of lipid profile and calculation of non-HDL cholesterol. The analysis of MMSE based on different cognitive areas have been validated. We used the Student t test to evaluate the averages between groups of lipid fractions changed or not.

Results: Patients with increased serum levels of triglycerides were the result of MMSE with more injury in memory of fixing ($p = 0,047$). These patients also had lower levels of HDL cholesterol ($p = 0,016$). Only LDL modified also flagged changes in other lipid fractions (Total cholesterol $p = 0,000$, triglycerides $p = 0,010$; HDL $p = 0,049$, non-HDL cholesterol $p = 0,000$), when compared the group with lipids corresponding normal.

Conclusions: The levels of lipid fractions did not change the interpretation of MMSE, with the exception of triglycerides where high levels have been associated with the reduction in memory of fixing. Through this study, we can emphasize the possible role of hypertriglyceridemia and probably the metabolic syndrome in cognitive performance in older people.

Key Words: 1. Aged;
2. Cognition;
3. Lipids.

Introdução

O papel da dislipidemia na deflagração da aterosclerose coronariana está bem estabelecido. Neste estudo investigamos se a dislipidemia também é fator de risco para as doenças cerebrovasculares, levando à alteração nas diferentes áreas cognitivas avaliadas no Mini Exame do Estado Mental de idosos.

Os lipídios das membranas celulares são essenciais para as funções biológicas que variam desde os processos que envolvem o tráfico das moléculas até a sinalização da transdução. Os lipídios e o colesterol são transportados através da corrente sanguínea pelas lipoproteínas que são classificadas de acordo com suas densidades: alta densidade (HDL), densidade média (IDL), baixa densidade (LDL), e densidade muito baixa (VLDL). O LDL participa do transporte dos lipídios através da corrente sanguínea aos tecidos periféricos. O HDL participa no transporte reverso do colesterol dos

tecidos periféricos ao fígado onde a conjugação e a excreção ocorrem. O colesterol é proveniente da dieta ou do pool endógeno (1).

O colesterol do cérebro é sintetizado em grande parte localmente dentro do SNC. O colesterol do SNC incorpora proporcionalmente 0,7% do colesterol todos os dias. Embora não represente uma grande fração, é uma quantidade relativamente elevada de colesterol considerando que o SNC representa 2,1% do peso do corpo e contém 23% do estero total do corpo inteiro. Portanto, o cérebro é o órgão humano mais rico em colesterol (2). Assim, os neurônios exigem uma fonte contínua de colesterol novo para manter a sua concentração constante nas membranas plasmáticas (3).

Objetivo:

Avaliar o perfil das diferentes frações lipídicas (colesterol total, LDL, HDL, colesterol não HDL e triglicerídio) de uma amostra de idosos do ambulatório de Geriatria do Programa Interdisciplinar de Geriatria e Gerontologia da UFF (Hospital Universitário Antônio Pedro- Universidade Federal Fluminense) de acordo com as áreas cognitivas analisadas no Mini Exame do Estado Mental.

Pacientes e Métodos:

Trinta e quatro (34) idosos (média 76,65 anos $\pm 7,87$; sendo 19 mulheres e 15 homens) do ambulatório de Geriatria do Programa Interdisciplinar de Geriatria e Gerontologia da UFF (Hospital Universitário Antônio Pedro- Universidade Federal Fluminense), que realizaram MEEM no primeiro trimestre de 2008, foram submetidos a coleta sanguínea para mensuração do perfil lipídico (colesterol Total, LDL, HDL e triglicerídeos) e cálculo do colesterol não HDL. O trabalho obteve aprovação do comitê de ética em pesquisa local. A análise do MEEM baseou-se nas diferentes áreas cognitivas já validadas: orientação temporal (OT), orientação espacial (OE), memória de fixação (MF), atenção e cálculo (AC), memória de evocação (ME), linguagem (L), praxia construtiva (PC). Utilizamos o teste T de Student para avaliar as médias entre os grupos de frações lipídicas alteradas ou não. Foram consideradas as frações lipídicas alteradas: colesterol total maior ou igual a 200 mg/dl; triglicerídeos (tg) maior ou igual a 150 mg/dl; LDL colesterol maior ou igual a 100 mg/dl; não HDL maior ou igual a 130 mg/dl. O HDL colesterol foi

divido em ideal: maior ou igual a 60 mg/dl e não ideal: menor que 60 mg/dl.

Resultados:

Médias e desvios-padrão da amostra analisada: idade (anos): $76,65 \pm 7,87$; col Total (mg/dl): $201 \pm 36,79$; HDL (mg/dl): $49,9 \pm 13,47$; LDL (mg/dl): $118,78 \pm 33,82$; triglicérides (mg/dl): $150,05 \pm 74,62$; não HDL (mg/dl): $150,29 \pm 40,04$; MEEM (30/30): $18,76 \pm 7,2$.

Não houve diferença na análise do MEEM com col Total maior ou igual a 200 mg/dl e menor que 200 mg/dl, nem tampouco com LDL maior ou igual a 100 mg/dl e menor que 100 mg/dl.

Pacientes com triglicérides maior ou igual a 150 mg/dl apresentaram resultado de MEEM com maior prejuízo na Memória de Fixação ($p=0,047$) do que os pacientes com triglicérides normais. Estes pacientes também apresentavam menores níveis de HDL col ($p=0,016$) e como esperado de col não HDL ($p=0,008$).

O colesterol não HDL é utilizado principalmente para os pacientes portadores de hipertrigliceridemia. Na população estudada o triglicéride elevado foi o único que diferiu na interpretação do MEEM, mais precisamente na memória de fixação, no entanto o colesterol não HDL não diferiu em nada quanto ao MEEM.

Não houve diferença na análise do MEEM com HDL colesterol maior ou igual a 60 mg/dl e menor que 60mg/dl, nem tampouco com colesterol não HDL maior ou igual a 130 mg/dl e menor que 130 mg/dl.

Observou-se que apenas a fração LDL, e não as demais, quando alterada (maior ou igual a 100 mg/dl) sinalizava também alterações nas demais frações lipídicas: col T $p=0,000$; tg $p=0,010$; HDL $p=0,049$, col não HDL ($p=0,000$), quando comparado ao grupo com fração lipídica correspondente normal.

Discussão:

O cérebro é aparentemente vulnerável aos danos da oxidação lipídica por sua alta concentração de gorduras poliinsaturadas ácidas (4). Martins et al, 2008 (5) demonstraram que os lipídios são capazes de transformar fibrilas A β amilóide em protofibrilas neurotóxicas que causam déficit de memória em ratos. Além disso, existem evidências de que a peroxidação do LDL colesterol aumenta com a idade (6). Para Whitmer et al, 2005 (7) o aumento de lipídios séricos eleva o risco de demência.

Os resultados de estudos que investigam a relação entre os níveis de colesterol e o risco de demência vascular ou doença de Alzheimer (DA) permanecem conflitantes (8). Estudo realizado por Moroney et al, 2008 (9) evidenciou uma associação independente entre os níveis de LDL colesterol e o risco de demência em curso. Essa associação mostrou-se mais forte quando os níveis de LDL colesterol foram correlacionados com o colesterol carreado pela lipoproteína (a). Entre mulheres idosas com doença arterial coronariana, níveis mais elevados de colesterol total e de LDL foram associados com menores pontuações em testes cognitivos e uma probabilidade maior de prejuízo cognitivo. Reduções nos níveis de colesterol total e de LDL durante 4 anos foram associados com o melhor funcionamento cognitivo e com redução do risco de aproximadamente 50% de ter o prejuízo cognitivo. Estes resultados sugerem que reduzir os níveis de colesterol total e de LDL possa ser uma estratégia potencial para impedir o desenvolvimento do prejuízo cognitivo ou da demência (10). Existem diversas circunstâncias em que os lipídios plasmáticos podem ser associados com o risco de demência vascular. As concentrações elevadas de LDL colesterol e os baixos níveis de HDL colesterol são fatores de risco independentes para a doença arterial coronariana e aterosclerose da artéria carótídea que por sua vez pode conduzir ao prejuízo cognitivo, devido à hipoperfusão cerebral ou embolismo (11). Em uma análise seccional transversal e prospectiva executada por Reitz et al, 2004 (12) foi evidenciado que níveis elevados de colesterol não HDL e de LDL colesterol e os níveis diminuídos de HDL colesterol são fatores de risco fracos para demência vascular. Níveis elevados de colesterol total foram associados com a diminuição da incidência de DA após o ajuste de fatores de risco como demografia, genótipo da apolipoproteína E e cardiovasculares. Segundo os autores, baixos níveis de colesterol estão presentes devido à má nutrição nos pacientes com DA avançada.

O papel das drogas hipolipemiantes é controverso. Hajjar et al, 2002 (13) no entanto, relataram uma associação destes agentes com um risco mais baixo de DA e demência vascular, mas Muldoon et al, 2000 (14) encontraram uma diminuição na função cognitiva nos indivíduos que usam estatinas. Provavelmente pacientes que usam estatinas já apresentam outras comorbidades que os predispõem a maior risco de doenças cerebrovasculares, o que dificulta a interpretação do real impacto da droga na performance cognitiva. Segundo Ruocco et al, 2002 (15) as estatinas além de reduzirem

os níveis de lipídios no plasma podem igualmente diminuir o risco de demência por meio de seus efeitos antitrombóticos, já que elas reduzem os níveis de ativação do plasminogênio e antiinflamatórios, porque diminuem a adesão molecular. Além disso, encontrou-se uma associação positiva entre o uso da estatina e a função cognitiva que parece ser independente do nível de colesterol total (10).

Zuliani et al, 2001 (16) encontraram níveis inferiores do HDL colesterol em 60 indivíduos com demência vascular comparado com os 54 controles. Kuriyama et al, 1994 (17) relataram níveis mais baixos do HDL-C em 43 pacientes com demência vascular comparado com controles.

O papel da dislipidemia no desenvolvimento da Doença de Alzheimer permanece obscuro. Segundo Burns e Duff, 2002 (18) o colesterol do cérebro altera a degradação da proteína precursora amilóide, o que contribui com a patogênese da DA. Entretanto, Dietschy e Turley, 2001 (19) consideram que o colesterol do cérebro é quase sintetizado inteiramente *in situ* e não é transferido do plasma para o cérebro por causa da barreira hematoencefálica. Estes autores igualmente sugerem que níveis de colesterol do plasma não tenham nenhum efeito nos níveis da coenzima A hidroximetilglutaril redutase do cérebro e em sua atividade (20) ou nos níveis da 24 S hidroxicoesterol, que é um produto da degradação do colesterol cerebral (21). Além disso, a redução e não o aumento dos níveis de colesterol celular promove fosforilação da proteína tau nos neurônios, inibe o crescimento dendrítico e a sinaptogênese e induz a neurodegeneração (20). Um aspecto crítico da neuropatologia da DA é a inflamação crônica com a ativação da microglia e os altos níveis de citocinas e dos reagentes da fase aguda nas placas amilóides e na microcirculação cerebral (22, 23). Lesser et al, 2001 (24) observaram associação entre altos níveis de colesterol e o risco de DA. Em contrapartida, Scacchi et al, 1998 (25) e Kuusisto et al, 1997 (26) encontraram uma associação entre níveis de colesterol elevados e um risco mais baixo de DA. O baixo nível de colesterol e o declínio cognitivo podem ser relacionados, já que as células neuronais exigem o colesterol total para a execução dos processos metabólicos normais (27). As baixas concentrações de colesterol total foram associadas com o pior desempenho cognitivo especialmente naqueles testes que medem o desempenho cognitivo total. Baixos níveis de colesterol total são associados com o pior desempenho cognitivo relacionado ao raciocínio abstrato,

a atenção e concentração, a fluência verbal e ao funcionamento executivo (28). Van Exel et al, 2002 (29) encontraram uma associação significativa entre níveis diminuídos do HDL colesterol e prejuízo cognitivo. Níveis elevados de HDL colesterol foram associados significativamente com a diminuição do risco de demência, independente do status da apolipoproteína E e de outras variáveis de confundimento (30).

Segundo Henderson et al, 2003 (31) há uma associação pequena, mas significativa entre concentrações do LDL colesterol e a memória. A melhora na memória foi associada com aumento nos níveis de colesterol total e do LDL colesterol baseados em dosagens dos lipídios realizadas três anos a partir do início do estudo. O desempenho da memória foi mais baixo entre mulheres presentes no quartil mais baixo de valores de LDL colesterol e entre as mulheres cujo os níveis de LDL colesterol declinaram nos três anos precedentes. As concentrações do HDL, do colesterol e dos triglicerídeos não foram associados com a memória. A associação entre memória, colesterol total e o LDL colesterol foi relacionada primeiramente à memória de fixação e ao melhor desempenho na memória de evocação.

Globalmente, quando os níveis de colesterol são avaliados na meia idade uma associação positiva com DA foi encontrada (32,33). Por outro lado, quando os níveis de colesterol foram avaliados em indivíduos idosos, a associação com DA pareceu não ser significativa (34,12). Recentemente Mielke et al, 2005, (35) estudaram a associação entre o nível de colesterol e a demência em uma coorte populacional com indivíduos de 70 anos de idade durante 18 anos. Os níveis crescentes do colesterol total nas idades de 70, 75, e 79 foram associados com um risco reduzido de demência entre a idade de 79 e 88. Em nosso estudo transversal, também apenas com pacientes idosos, não foi encontrada associação entre aumento dos níveis de colesterol HDL ou LDL e prejuízo cognitivo.

Os nossos achados de níveis de triglicerídeos elevados e prejuízo na memória de fixação são corroborados por diversos estudos. A presença de altos níveis de triglicerídeos e baixos níveis de HDL são fatores de risco para a síndrome metabólica, logo a sua associação com disfunção cognitiva é abordada em vários estudos (8,36, 37, 38). A associação entre inflamação e síndrome metabólica pode refletir um processo aterosclerótico subjacente, e ou a aterosclerose ou a inflamação ou ainda ambos contribuem para o declínio cognitivo. Tal interação

entre a síndrome metabólica e a inflamação foi encontrada igualmente para doenças cardiovasculares e diabetes (39).

Dik et al, 2007 (38) sugeriram que indivíduos portadores de síndrome metabólica possuem um pior desempenho cognitivo se comparados com aqueles sem síndrome metabólica, especialmente naqueles portadores com altos níveis de marcadores inflamatórios. A hiperglicemia foi o contribuinte principal da associação da síndrome metabólica com a cognição.

Em um estudo seccional e prospectivo realizado por Muller et al, 2007 (40) não foi encontrada associação entre síndrome metabólica e risco aumentado de demência em uma coorte multi-étnica idosa, mas esta associação foi estabelecida entre diabetes e hiperinsulinemia. No idoso, o diabetes e a hiperinsulinemia analisadas separadamente podem ser preferíveis a utilização da síndrome metabólica como fator de risco. Em japoneses americanos, a síndrome metabólica em idosos foi associada com demência vascular, mas não com a DA (37). Em outro estudo populacional, o Estudo Kuopio com 959 idosos aleatoriamente selecionados sem demência foi avaliado o relacionamento entre síndrome metabólica e Doença de Alzheimer. A predominância da doença de Alzheimer foi mais elevada nos participantes com síndrome metabólica (41). Os clínicos devem estar atentos para associação entre síndrome metabólica e disfunção cognitiva, pois mesmo que muitos destes pacientes não preencham critério diagnóstico para demência, pode haver um déficit cognitivo potencialmente impactante na sua atividade laborativa. Algumas medidas parecem melhorar a cognição nestes paciente, como o uso de estatinas e anti-hipertensivos e o controle precoce da glicemia no diabetes (42).

Yaffe et al, 2003 (43) sustentaram a hipótese de que a inflamação crônica está ligada ao declínio cognitivo e à DA. O nível no soro dos marcadores inflamatórios pode ser útil como um biomarcador para aqueles pacientes em risco para o declínio cognitivo. Certamente, a identificação prévia dos idosos com os marcadores inflamatórios elevados pode dirigir o tratamento, como através do uso de drogas antiinflamatórias, para a prevenção de uma variedade de circunstâncias relativas à idade, incluindo o declínio cognitivo (43). No entanto, mais estudos são necessários quanto a terapêutica “anti-inflamatória” na prevenção do declínio cognitivo, assim como a aplicação na prática clínica de rotina destes marcadores. Existe também uma associação evidente entre níveis de triglicérides no sangue e o aumento do

risco de Demência (37). Estes autores realizaram um estudo de coorte perspectivo envolvendo 8006 japoneses americanos, sendo iniciado em 1965 e finalizado em 1991. Os indivíduos estudados possuíam uma idade média de $52,7 \pm 4,7$ anos. Após ajuste para a idade e a instrução, os seguintes fatores de risco aumentaram a chance de demência 25 anos mais tarde nos pacientes estudados: IMC e níveis de triglicérides. Nenhum destes fatores de risco individuais foi associado com Doença de Alzheimer. Todos os fatores de risco metabólicos cardiovasculares, exceto níveis do colesterol e triglicérides, foram associados positivamente e significativamente com Doença de Alzheimer.

A hipertrigliceridemia é a principal causa do déficit cognitivo causado pela obesidade, devido ao prejuízo que os triglicérides causam na manutenção do potencial sináptico a longo prazo do hipocampo mediado pelo N-metil-D-aspartato (44). O estudo testou em camundongos duas tarefas de memória e aprendizado relacionadas ao hipocampo e uma terceira tarefa de memória não relacionada ao hipocampo. Foi notado prejuízo tanto na memória dependente do hipocampo quanto na não-dependente por uma dieta indutora de obesidade. A obesidade central induz alterações hormonais que foram relacionadas com declínio cognitivo (36). A obesidade conduz à hipercolesterolemia (45) que foi ligada à atrofia hipocampal prejudicando a aprendizagem e a memória (46).

Apesar do nosso estudo ser de pequeno número e transversal sinaliza a importância da síndrome metabólica na performance cognitiva de idosos. Um perfil lipídico ideal dentro das metas já estabelecidas para a prevenção de doenças cardiovasculares pode contribuir para a prevenção das doenças cerebrovasculares. O combate aos fatores de risco modificáveis para a síndrome metabólica devem ser reforçados na atenção ao processo de envelhecimento cerebral.

Conclusão

Os níveis das frações lipídicas não alteraram a interpretação do Mini Exame do Estado Mental, exceto os triglicérides que em níveis mais elevados foram associados a uma redução na pontuação da memória de fixação. Através deste estudo, podemos ressaltar o possível papel da hipertrigliceridemia e provavelmente da síndrome metabólica na performance cognitiva em idosos. Mais estudos são necessários para a confirmação desta hipótese.

Referências Bibliográficas:

1. Stellaard F, Kuipers F. Assessment of modes of action and efficacy of plasma cholesterol-lowering drugs: measurement of cholesterol absorption, cholesterol synthesis and bile acid synthesis and turnover using novel stable isotope techniques. *Current Drug Targets: Immune, Endocrine and Metabolic Disorders*. 2005;5(2):209–218.
2. Rojo L, Sjoberg MK, Hernandez P, Zambrano C, Maccioni RB. Roles of cholesterol and lipids in the etiopathogenesis of Alzheimer's Disease 2006;2006: 1-17.
3. Tatulian SA, Qin S, Pande AH, He X. Positioning membrane proteins by novel protein engineering and biophysical approaches. *Journal of Molecular Biology* 2005;351(5):939–947.
4. Cao W, Carney JM, Duchon A, Floyd RA, Chevion M. Oxygen free radical involvement in ischemia and reperfusion injury to brain. *Neurosci Lett* 1988;88:233-238.
5. Martins IC, Kuperstein I, Wilkinson H, et al. Lipids revert inert A β amyloid fibrils to neurotoxic protofibrils that affect learning in mice. *The EMBO Journal*.2008; 27, 224-233.
6. Napoli C, Abete P, Corso G, et al. Increased low-density lipoprotein peroxidation in elderly men. *Coron Artery Dis*. 1997;8:129-136.
7. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005;64:277-281.
8. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vascular Health and Risk Management* 2008;4(2) 363–381.
9. Moroney JT, Tang MX, Berglund L, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. *JAMA* 1999;282(3):254-260.
10. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol*. 2002;59:378-384.
11. Breteler MM, Claus JJ, Grobbee DE, Hofman A. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam study. *BMJ* 1994; 308:1604-1608.
12. Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2004; 61:705–714.
13. Hajjar I, Schumpert J, Hirth V, Wieland D, Eleazer GP. The impact of the use of statins on the prevalence of dementia and the progression of cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57:M414-M418.
14. Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, et al. Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. *Am J Med*. 2000;108:538-547.
15. Ruocco A, Postiglione A, Santillo M, et al. New possible role of statins in age related diseases. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:2099-2100.
16. Zuliani G, Ble A, Zanca R, et al. Lipoprotein profile in older patients with vascular dementia and Alzheimer's disease. *BMC Geriatr*. 2001;1:5.
17. Kuriyama M, Hokezu Y, Togo S, et al. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in patients with senile dementia. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1992; 29:559-564.
18. Burns M, Duff K. Cholesterol in Alzheimer's disease and tauopathy. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;977:367-375.
19. Dietschy JM, Turley SD. Cholesterol metabolism in the brain. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:105-112.
20. Michikawa M. Cholesterol paradox: is high total or low HDL cholesterol level a risk for Alzheimer's disease? *J Neurosci Res*. 2003;72:141-146.
21. Schonknecht P, Lutjohann D, Pantel J, et al. Cerebrospinal fluid 24Shydroxycholesterol is increased in patients with Alzheimer's disease compared to healthy controls. *Neurosci Lett*. 2002;324:83-85.
22. McGeer PL, McGeer EG. The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *Brain Res Brain Res Rev* 1995;21:195–218.
23. Duong T, Nikolaeva M, Acton PJ. C-reactive protein-like immunoreactivity in the neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Brain Res* 1997;749:152–156.
24. Lesser G, Kandiah K, Libow LS, et al. Elevated serum total and LDL cholesterol in very old patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001; 12:138-145.
25. Scacchi R, De Bernardini L, Mantuano E, et al. DNA polymorphisms of apolipoprotein B and angiotensin-1-converting enzyme genes and relationships with lipid levels in Italian patients with vascular dementia or Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998;9:186-190.
26. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkanen L, et al. Association between features of the insulin

- resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross-sectional population based study. *BMJ* 1997;315: 1045-1049.
27. Muldoon MF, Flory JD, Ryan C. Serum cholesterol, the brain, and cognitive functioning. In: Waldstein SR, Elias MF, eds. *Neuropsychology of Cardiovascular Disease*. Mahwah, NJ; 2001:37-59.
 28. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Sullivan LM, Wolf PA. Serum cholesterol and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Psychosomatic Medicine* 2005; 67:24-30.
 29. Van Exel E, de Craen AJ, Gussekloo J. Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old. *Ann Neurol*. 2002;51:716-721.
 30. Bonarek M, Barberger-Gateau P, Letenneur L, et al. Relationships between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia: a cross-sectional analysis from the PAQUID study. *Neuroepidemiology* 2000;19:141-148.
 31. Henderson VW, Guthrie JR, Dennerstein L. Serum lipids and memory in a population based cohort of middle age women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1530-1535.
 32. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998;17:14-20.
 33. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med*, 2002; 137:149-55.
 34. Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, et al. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2003; 163:1053-7.
 35. Mielke MM, Zandi PP, Sjogren M, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology* 2005; 64:1689-95.
 36. Milionis HJ, Florentin M, Giannopoulos S. Metabolic syndrome and Alzheimer's Disease: a link to a vascular hypothesis? *CNS Spectr*. 2008; 13(7):606-613.
 37. Kalmijn S, Foley D, White L, et al. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese- American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2255-2260.
 38. Dik MG, Jonker C, Comijs HC, et al. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care* 2007; 30:2655-2660.
 39. Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 97:3-11.
 40. Muller M, Tang HM, Schupf HN, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA. Metabolic syndrome and dementia risk in a multiethnic elderly cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 24(3): 185-192.
 41. Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, et al. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology* 2006;67:843-847.
 42. Taylor VH, MacQueen GM. Cognitive dysfunction associated with metabolic syndrome. *Obesity Reviews* 2007; 8: 409-418.
 43. Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW, et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology* 2003;61:76-80.
 44. Farr SA, Yamada KA, Butterfield DA, et al. Obesity and hypertriglyceridemia produce cognitive impairment. *Endocrinology* 2008;149: 2628-2636.
 45. Bjorntorp P, Rosmond R. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(suppl 2):S80-S85.
 46. Sapolsky RM. Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects: relevance to aging. *Exp Gerontol*. 1999;34:721-732.

Endereço para correspondência:

Renata Francioni Lopes
 Rua Passos da Pátria 105/ 101 - São Domingos
 Niterói - RJ
 CEP 24210-240
 E-mail: renfrancioni@gmail.com