



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

KAROLINY GOMES QUIRINO

**POLIMORFISMOS NO GENE DA ADIPONECTINA COMO
BIOMARCADORES DE TRANSTORNO NEUROCOGNITIVO EM
IDOSOS**

VITÓRIA, ES

2021

KAROLINY GOMES QUIRINO

**POLIMORFISMOS NO GENE DA ADIPONECTINA COMO
BIOMARCADORES DE TRANSTORNO NEUROCOGNITIVO EM
IDOSOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Flávia Imbroisi Valle Errera.

VITÓRIA, ES

2021

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

Q8p Quirino, Karoliny Gomes, 1994-
Polimorfismos no Gene da Adiponectina como biomarcadores de Transtorno Neurocognitivo em idosos / Karoliny Gomes Quirino. - 2021.
149 f. : il.

Orientadora: Flávia Imbroisi Valle Errera.
Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Transtorno Neurocognitivo. 2. Demência. 3. Polimorfismos Adipoq. 4. Adiponectina. 5. Idosos. 6. Biomarcadores Genéticos. I. Errera, Flávia Imbroisi Valle. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

KAROLINY GOMES QUIRINO

**POLIMORFISMOS NO GENE DA ADIPONECTINA COMO
BIOMARCADORES DE TRANSTORNO NEUROCOGNITIVO EM
IDOSOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Apresentada em 4, Março, 2021.

Prof^a. Dr^a. Flávia Imbroisi Valle Errera
UFES (Orientadora)

Prof^a. Dr^a. Flávia de Paula
UFES (Titular)

Prof^a. Dr^a. Greiciane Gaburro Paneto
UFES (Titular)

Prof. Dr. Michael Satya Naslavski
USP (Titular- Membro Externo)

VITÓRIA, ES

2021

AGRADECIMENTOS

***“Posso tudo posso naquele que me fortalece
Nada e ninguém no mundo vai me fazer desistir
Quero, tudo quero, sem medo entregar meus projetos
Deixar-me guiar nos caminhos que
Deus desejou para mim
Vou perseguir tudo aquilo que Deus já escolheu pra mim
Vou persistir, e mesmo nas marcas daquela dor
Do que ficou, vou me lembrar
E realizar o sonho mais lindo que Deus sonhou
Em meu lugar estar à espera de um novo que vai chegar
Vou persistir, continuar a esperar e crer!” (Celina Borges).***

Gostaria primeiramente de agradecer a Deus por me proporcionar chegar até aqui, Ele é o dono de toda Ciência, sabedoria e resiliência sem qual não teríamos concluído essa etapa.

Agradecer a minha família que me apoiou incondicionalmente, investiram em mim, suportaram dias difíceis ao meu lado e com certeza irão compartilhar dessa grande realização. Principalmente a minha mãe Vanilda Gomes Souza e ao meu padrasto Vanderson Souza que não mediram esforços para que tudo isso fosse possível.

Aos amigos que me deram suporte, orientações, e que juntos fizeram parte diretamente da conclusão desse trabalho: Paola Sossai Aguiar, Estevão Carlos Barcelos e Laís Bride. Passamos por alguns momentos de desafios e muita ansiedade, e apesar disso nos mantivemos firmes. Espero que colham tudo o que plantarão na minha vida, serei eternamente grata pelas risadas, noites em claro e com certeza a amizade que floresceu disso.

Em especial a Anna Júlia Gomes uma amiga que esteve ao meu lado na produção de algumas tabelas, e no tratamento de alguns resultados, fora o apoio emocional e ao fato de nunca hesitar em estender a mão, ou doar o seu tempo para me ajudar. *“Em todo o tempo ama o amigo e para a hora da angústia nasce o irmão*
Provérbios 17:17”.

Ao programa de Pós Graduação em Biotecnologia da UFES, os recursos oferecidos para que pudéssemos finalizar o curso com qualidade e capacidade de desenvolvimento de novas pesquisas e dados. Ao corpo Docente que tornaram possível a conclusão desse curso.

Em especial a minha orientadora Prof^a. Dr^a. Flávia Imbroisi Vale Errera por todo o tempo dedicado, orientações, por ter doado parte de si para que tudo isso fosse possível. Minhas mais profundas admirações a você e a toda sua gentileza conosco. A professora Lúcia Helena Sagrillo Pimassoni a estatística responsável pelas orientações ao uso do programa utilizado por esse trabalho para desenvolvimento de todas as análises. Muito obrigada por sua dedicação.

A Universidade de São Paulo e a todos os docentes responsáveis pelo estudo SABE. A pareceria que criamos, agradeço em especial ao Michael Satya Naslavsky pelas orientações oferecidas quanto ao uso dos dados. Nossa imensa gratidão.

Às agências de apoio e financiamento em especial a CAPES.

E assim agradeço a todas as pessoas que de alguma forma, direta ou indiretamente, contribuíram para a conclusão de mais uma etapa.

RESUMO

QUIRINO, K.G.

POLIMORFISMOS NO GENE DA ADIPONECTINA COMO BIOMARCADORES DE TRANSTORNO NEUROCOGNITIVO EM IDOSOS. 2021. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, UFES, Espírito Santo. Brasil.

A Adiponectina (ADPN), expressa pelo gene ADIPOQ é uma das adipocinas mais abundantes no organismo, sendo um hormônio proteico que modula vários processos metabólicos dentre eles a regulação da glicemia. Possui função anti-inflamatória e antioxidante. Atua na sensibilização à insulina, sendo um dos fatores protetores para algumas doenças como obesidade, diabetes e síndrome metabólica, nas quais a inflamação é um dos eventos centrais. Evidências recentes sugerem que baixos níveis plasmáticos de ADPN podem levar ao desenvolvimento do Transtorno Neurocognitivo (TNC) e à demência, sua forma grave, por meio da neuroinflamação, obesidade e ou resistência à insulina. Sua ação, recém descoberta, nas zonas neurais sugerem potenciais benefícios para a memória e a plasticidade sináptica, sendo considerada recentemente um potencial tratamento para o TNC. Assim, a hipótese é que os SNPs no gene ADIPOQ estão associados ao desenvolvimento de TNC e de sua forma mais grave, a demência, portanto, são bons biomarcadores genéticos de risco de TNC. Nesse contexto, o objetivo desse trabalho foi verificar se os polimorfismos estão associados com TNC/demência, parâmetros antropométricos, bioquímicos e clínicos. Foram selecionados 1118 participantes do estudo SABE (Saúde, Bem- Estar e Envelhecimento), com dados completos sobre idade, sexo, exames bioquímicos, antropometria, diabetes tipo 2, acidente vascular encefálico e Mini Exame do Estado Mental (MEEM). Os pacientes que pontuaram abaixo da linha de corte (13) do MEEM foram considerados portadores de TNC (N=144) e destes, foram considerados portadores de TNC Maior os que pontuaram acima do ponto de corte (5) no Questionário de Pfeffer para Atividades Funcionais (N=111) e abaixo considerados portadores de TNC Leve (N=33). Os SNPs rs17300539 (11391G>A); rs 266729 (11377C>G); rs 2241766 (45T>G) e rs 1501299 (276G>T) do gene ADIPOQ foram avaliados em estudo de associação.

Do total de participantes 12,9% (N= 144 pacientes) apresentaram TNC, sendo 111 com TNC Maior ou Demência (111/1118 - 10%) e 33 com TNC Leve (33/1118 - 3%). Os SNPs 11377C>G (rs266729 P= 0,021) e o 276G>T (rs1501299 P= 0,016) estão associados com o TNC quando considerada a idade. Associações mais fortes foram relacionadas ao aumento da idade mediante a obesidade para os SNPs 11377C>G (rs266729; P= 0,005), 113910G>A (rs17300539; P= 0,045) e 276G>T (rs1501299 P=0,030). Outras associações foram identificadas. Concluímos que o desenvolvimento do TNC está associado a SNP no gene ADIPOQ e que o TNC possui arquitetura genética relacionada não apenas ao envelhecimento, mas também ao metabolismo.

Palavras-chave: Adiponectina. ADIPOQ. Idade. Demência. Comorbidades. Obesidade.

ABSTRACT

QUIRINO, K.G. **POLYMORPHISMS IN THE ADIPONECTIN GENE AS NEUROCOGNITIVE DISORDER BIOMARKERS IN ELDERLY.** 2021.

Dissertation (Master in Biotechnology) - Graduate Program in Biotechnology, UFES, Espírito Santo. Brazil.

Adiponectin (ADPN), expressed by the ADIPOQ gene, is one of the most abundant adipokines in the body, being a protein hormone that modulates several metabolic processes, including the regulation of blood glucose. It has anti-inflammatory and antioxidant function. It acts in insulin sensitization, being one of the protective factors for some diseases such as obesity, diabetes and metabolic syndrome, in which inflammation is one of the central events. Recent evidence suggests that low plasma levels of ADPN can lead to the development of Neurocognitive Disorder (TNC) and dementia, its severe form, through neuroinflammation, obesity and or insulin resistance. Its recently discovered action on neural zones suggests potential benefits for memory and synaptic plasticity. Thus, the hypothesis is that the SNPs in the ADIPOQ gene are associated with the development of TNC and in its most severe form, dementia, and therefore, are good genetic biomarkers of TNC risk. In this context, the objective of this work was to verify whether the polymorphisms are associated with TNC / dementia, anthropometric, biochemical and clinical parameters. 1118 participants in the SABE study (Health, Well-Being and Aging) were selected, with complete data on age, sex, biochemical tests, anthropometry, type 2 diabetes, stroke and Mini Mental State Examination (MMSE). Patients who scored below the cut-off line (13) of the MMSE were considered to have TNC (N = 144) and of these, those who scored above the cutoff point (5) in the Pfeifer Questionnaire for Activities were considered Functional (N = 111) and below considered as having Light TNC (N = 33). SNPs rs17300539 (11391G> A); rs 266729 (11377C> G); rs 2241766 (45T> G) and rs 1501299 (276G> T) of the ADIPOQ gene were evaluated in an association study. Of the total number of participants, 12.9% (N = 144 patients) had TNC, being 111 with Major TNC or Dementia (111/1118 - 10%) and 33 with Light TNC (33/1118 - 3%). SNPs 11377C >G (rs266729 P = 0.021) and 276G> T (rs1501299 P = 0.016) are associated

with the TNC when considering age. Stronger associations were related to increasing age through obesity for SNPs 11377C> G (rs266729; P = 0.005), 113910G> A (rs17300539; P = 0.045) and 276G> T (rs1501299 P = 0.030). Other associations have been identified. We conclude that the development of TNC is associated with SNP in the ADIPOQ gene and that TNC has a genetic architecture related not only to aging, but also to metabolism.

Keywords: Adiponectin. ADIPOQ. Age. Insanity. Comorbidities. Obesity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Cromossomo 3. O gene da Adiponectina está localizado na região 3q27.....	32
Figura 2: Multimerização de ADPN. As diferentes formas de ADPN em circulação nas principais vias de sinalização.....	33
Figura 3: Disfunção do tecido adiposo associado com a obesidade influenciando patologias neurológica.....	34
Figura 4 Neuroinflamação. Presença da ADPN no hipocampo.....	38
Figura 5: Localização dos SNPs no gene da adiponectina em humanos.....	39

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Mensuração dos componentes diagnósticos de Síndrome de Fragilidade de acordo com Fried et al. (2001). Estudo Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento 2010.....**49**

Quadro 2. Critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica. Fonte: adaptado da I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da Síndrome Metabólica (2005) e Alberti (2009).
.....**52**

Quadro 3. Critérios diagnósticos de Alcoolismo de acordo com S-MAST-G.....**52**

Tabela 1: Características clínicas dos participantes do Estudo SABE com e sem TNC
.....**60**

Tabela 2: Dados gerais da amostra na presença do Transtorno Neurocognitivo. Características qualitativas gerais dos idosos.....**61**

Tabela 3: Descrições gerais dos critérios diagnósticos da Síndrome da fragilidade na presença do Transtorno Neurocognitivo.....**64**

Tabela 4: Genótipos, frequências alélicas e modelos genéticos para os polimorfismos 113910G>A (rs17300539) e 11377C>G (rs266729) de acordo com TNC em idosos.....**66**

Tabela 5: Genótipos, frequências alélicas e modelos genéticos para os polimorfismos 45T>G (rs2241766) e 276G>T (rs1501299) de acordo com o TNC em idosos.....**67**

Tabela 6: Modelos genéticos para os polimorfismos 113910G>A (rs17300539) e 11377C>G (rs266729) e TNC de acordo com a idade.....**69**

Tabela 7: Modelos genéticos para os polimorfismos 45T>G (rs2241766) e 276G>T (rs1501299) e TNC de acordo com a idade.....**70**

Tabela 8: Genótipos e modelos genéticos para polimorfismos 113910G>A (rs17300539) e 11377C>G (rs266729) associação da obesidade sujeita a idade em idosos do Brasil..... **71**

Tabela 9: Genótipos e modelos genéticos para polimorfismos 45T>G (rs2241766) e 276G>T (rs1501299) prospecção da obesidade sujeita a idade em idosos do Brasil..... **72**

Tabela 10: Dados Bioquímicos e modelos genéticos para o polimorfismo 113910G>A (rs17300539).....**73**

Tabela 11: Dados Bioquímicos e modelos genéticos para o polimorfismo 11377C>G (rs266729).....**76**

Tabela 12: Dados Bioquímicos e modelos genéticos para o polimorfismo 45T>G (rs2241766).....**79**

Tabela 13: Dados Bioquímicos e modelos genéticos para o polimorfismo 276G>T (rs1501299).....**82**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADPN	Adiponectina
ADIPOQ	Adiponectina
DM2	Diabetes Mellitus 2
TNF alfa	Fator de Necrose Tumoral
IL-6	Interleucina 6
DA	Demência de Alzheimer
DV	Demência Vascular
SNC	Sistema Nervoso Central
MEEM	Mini Exame do estado mental
TDR	Teste do desenho do relógio
FV	Fluência Verbal
RI	Resistência à insulina
IMC	Índice de Massa corporal
IRS-1	Substrato do receptor de insulina -1
PI3- K	Fosfatidilinositol -3 Kinase
AKT	Antiapoptotic Kinase
GLUT	Proteína transportadora de Glicose
GLUT 1,2,3,4,8 isoforma	Proteína transportadora de Glicose
BHE	Barreira Hematoencefálica
PCR	Proteína C reativa
PAI-I	Inibidor ativador de plasminogênio
RNAm	Ácido Ribonucleico mensageiro
TNC	Transtorno Neurocognitivo
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
OMS	Organização Mundial de Saúde
QPAF Questionnaire	Pfeffer Functional Activities
HAS	Hipertensão Arterial sistêmica

AVE

Accidente Vascular encefálico

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	18
1.1 HISTÓRICO	18
1.1.1 ENVELHECIMENTO E TRANSTORNOS COGNITIVOS	18
1.1.2 DEMÊNCIA	20
1.1.3 TIPOS DE DEMÊNCIA	22
1.2 A INFLUÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA NA DEMÊNCIA.....	24
1.3 OBESIDADE COMO FATOR DE RISCO PARA A DEMÊNCIA	25
1.3.1 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E ADIPONECTINA NA OBESIDADE E NA RESISTÊNCIA INSULÍNICA	27
1.3.2 ATUAÇÃO DA INSULINA NO SNC.....	29
1.4 ADIPONECTINA E DEMÊNCIA	31
1.5 POLIMORFISMOS COMO BIOMARCADORES GENÉTICOS	39
1.5.1 APLICABILIDADES BIOTECNOLÓGICAS FUTURAS.....	42
2 OBJETIVOS	44
3 MÉTODOS	45
3.1 COORTE DO ESTUDO SABE	45
3.2 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, CLÍNICAS E BIOQUÍMICAS 47	
3.3 SEQUENCIAMENTO GENÉTICO.....	54
3.4 CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA ANALISAR O TNC	54
3.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	56
4 Resultados	58
4.1 Análise geral da amostra.....	58
4.1 Análises genéticas	66
5 DISCUSSÃO	85
6 CONCLUSÃO.....	96
REFERÊNCIAS.....	97

ANEXOS 116

INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO

1.1.1 ENVELHECIMENTO E TRANSTORNOS COGNITIVOS

Com o envelhecimento progressivo da população mundial, o comprometimento cognitivo e sua forma mais grave, a demência, assumem proporções epidêmicas, tornando-se um problema global de saúde pública. Diversos estudos têm buscado estratégias eficazes para atrasar ou bloquear sua progressão, mas com pouco sucesso. Nos últimos anos, estudos foram feitos com o uso da adiponectina (ADPN) em tratamentos dessas doenças como Transtorno Neurocognitivo (TNC) Maior e Leve, Alzheimer, Transtornos do sono, depressão e outras classificadas como psicossomáticas (CHEN et al., 2020).

Quase 10 milhões de pessoas desenvolvem algum tipo de demência a cada ano, sendo que quase 6 milhões dessa população estão em países de baixa renda. (OMS, 2017). Em 2018, dados fornecidos pela OMS, mais 21 países decidiram contribuir com informações dos pacientes com esses quadros, segundo a organização espera-se mais de 50 países contribuindo com informações sobre os seus pacientes. As necessidades dessas informações acompanham os gráficos, nesses países investigados pode-se observar uma prospecção de 50 milhões para 152 milhões de pessoas com demência até 2050 (OMS, 2017).

As demências tem se tornado causas emergentes de saúde pública entre os idosos, não só pela idade, mas, por serem causas de mortalidade e incapacidades das atividades diárias (BRASIL, 2019). Segundo a Organização Mundial de Saúde a demência contribui com praticamente 12% dos anos vividos com incapacidades nas pessoas com 60 anos, o que nos dá um panorama pior do que doenças como: acidente vascular cerebral (9,5%), doenças cardiovasculares (5%) e todas as formas de câncer (2,5%) (FERRI et al., 2005).

A causa mais comum de demência em idosos é a doença de Alzheimer, caracterizada como neurodegenerativa, afeta a memória prejudicando as atividades diárias desses indivíduos com sintomas neurológicos e deficiências

comportamentais, tornando-se progressiva e irreversível. Essas atividades diárias são caracterizadas como higienização, cálculo, noção de localização, capacidade de responder por si.

Várias causas têm contribuído para o aumento da prevalência dos TNC como a obesidade, que é um estado inflamatório recentemente apontado como um precursor para as demências, possivelmente por ser um agravante na SM (PUGAZHENTHI et al., 2017).

O envelhecimento contribui com diversas mudanças na composição corporal de um indivíduo, estando relacionado ao aumento considerável da massa gordurosa e a forma com a qual se distribui por todo o organismo. Os riscos do aumento ou diminuição da massa de gordura em idosos são respectivamente apresentados de formas diferentes. Por conta disto, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou uma medida distinta no Índice de Massa Corporal (IMC), uma vez que a avaliação da composição corporal apresenta inúmeras divergências em pacientes idosos obesos, tornando-se um desafio. Identificar e controlar os sintomas ligados ao excesso de peso pode evitar ganhos ou perdas incontroláveis entre os idosos se tornando um fator preventivo para diversas doenças (DOS SANTOS et al., 2013).

Embora o principal fator de risco para demência seja o envelhecimento, não se deve descartar fatores como, baixa escolaridade, hipertensão, diabetes, obesidade, tabagismo e o alcoolismo (BARCELLOS, 2017). O Sistema Nervoso Central (SNC) não está isento dos efeitos da obesidade. Pessoas obesas estão mais suscetíveis aos TNC ligados à idade, demência vascular e Transtornos Cognitivos Moderados (MCL) (FRISARDI et al., 2010).

Vários estudos evidenciaram que Diabetes e Demência são as doenças mais ocorrentes entre os idosos, associando assim o TNC ao quadro clínico do diabetes, incluindo demência do tipo vascular e doença de Alzheimer. Esses estudos se basearam no fato de que, a resistência à insulina pode agravar o Diabetes, reduzindo consideravelmente a capacidade cognitiva desses

pacientes por conta do processo de hiperinsulinemia (BRANDS et al., 2005; TEIXEIRA et al., 2020). A maior prevalência do Diabetes ocorre por conta dos baixos níveis de Adiponectina (ADPN) presentes no organismo desses idosos. Durante esse processo ocorre um aumento evidente de citocinas pró-inflamatórias como, por exemplo, a TNF alfa o que pode ocasionar um quadro inflamatório crítico de obesidade, diabetes e síndrome metabólica (SALLES et al., 2010).

O diabetes tem sido associado a mudanças cognitivas e um risco aumentado de demência vascular e doença de Alzheimer principalmente para a população idosa, mas não está claro se há associações entre diabetes e alterações precoces no desempenho cognitivo. Para a população brasileira observou-se que em pacientes com 35 – 74 anos há uma diminuição dos sintomas: desempenho de memória, linguagem e funções executivas (atenção, concentração e velocidade psicomotora) quando associados ao Diabetes (ELSA, 2020).

Assim, é um erro afirmar que a velhice é o único fator de risco para os TNC e todos os quadros demenciais. Atualmente, entende-se que a obesidade e o diabetes, dentre outros, possuem uma grande contribuição no desenvolvimento desses quadros. Por meio disso, os hábitos alimentares e a qualidade de vida produzem um resultado consequente no desenvolvimento de determinadas doenças, o que nos leva a questionar nosso estilo de vida da infância e à velhice.

1.1.2 DEMÊNCIA

Etimologicamente o termo Demência refere-se a “sem mente”, do Latim De-ausência Mentia- mente. A concepção da Demência vem sendo alterada no decorrer da história. Os registros desses termos podem ser observados desde a Antiguidade, na periodização das épocas históricas humanas com Lucretius. (CAIXETA. L., 2004).

Philippe Pinel, por muitos considerado o pai da psiquiatria, resgatou no início do século XIX, a terminologia com um significado mais específico, alegando que a demência seria “uma falha na associação de ideias levando a ações incoerentes realizadas por esse indivíduo, emoções superficiais, perda do raciocínio lógico e conseqüentemente da memória”. A preocupação de tratar a demência não mais como uma associação única surgiu por volta de 1880. A partir de então, passa a existir um crescente interesse em se diferenciar, através da histologia, por exemplo, o envelhecimento patológico do normal, e assim ter um espaço mais abrangente para discernir os diferentes tipos de demências (CAIXETA. L., 2004).

Ainda em 1880 elegeram o transtorno cognitivo como o registro clínico da demência, isto porque, nesse ponto da história a memória era a única função cognitiva que utilizava meios mais objetivos e bem definidos, o que facilitou a documentação do diagnóstico da doença (CAIXETA. L., 2004).

No final do século XIX e no início do século XX foi revisado o conceito de demência graças aos grandes estudos realizados por um grupo médico que influenciou a história dessa doença, entre eles se destacaram Alois Alzheimer, Emil Kraepelin, Arnold Pick e Nissl (SALLES, 2009).

No início do século XX, o médico Alois Alzheimer divulgou o caso da paciente Auguste Deter que tinha 51 anos e havia 5 anos em que apresentava um histórico progressivo de déficit cognitivo, alucinações e prejuízos na função social. Após a morte da paciente, Alzheimer apontou que no seu cérebro havia registros de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares. Algum tempo depois, o psiquiatra Emil Kraepelin denominou sendo Doença de Alzheimer, isto porque a descoberta dessas lesões fora marcante para a neuropatologia desse tipo de síndrome (BENGTSON et al., 2004).

Nessa dissertação foi utilizada a nova versão definida pelo DSM-V para caracterização do termo. Os Transtornos Neurocognitivos (TNCs) (referidos no DSM-V como “Demência, Delirium, Transtorno Amnésico e Outros Transtornos Cognitivos”) são delirium, seguido por síndromes de TNC maior, TNC leve e seus

subtipos etiológicos. Os subtipos maiores ou leves de TNC incluem, devido à doença de Alzheimer; com corpos de Lewy; vascular; por conta da doença de Parkinson; fronto temporal; infecção por HIV; lesão cerebral traumática; TNC alterado por substância/medicamento; doença de Huntington; doença do príon; TNC submetido a outra condição médica e a múltiplas etiologias. A condição TNC atinge o grupo de transtornos em que o déficit clínico primário está na função cognitiva, sendo transtornos adquiridos em vez de transtornos do desenvolvimento. Mesmo que os déficits cognitivos estejam presentes em muitos transtornos mentais, se não em todos (p. ex., esquizofrenia, transtornos bipolares), somente aqueles transtornos cujas características centrais são cognitivas é que fazem parte da categoria TNC. Os TNCs são aqueles em que a cognição prejudicada não estava presente ao nascimento ou muito no início da vida, representando, assim, um declínio a partir de um nível de funcionamento alcançado (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

1.1.3 TIPOS DE DEMÊNCIA

O conceito demência não descreve uma doença, mas sim uma síndrome, que aponta características específicas como; Declínio intelectual, Declínio de memória adquirido ou de outras funções cognitivas, mudanças de personalidade e comportamento, além do baixo desempenho psicossomático (CAIXETA, 2004; CHAVES, 2000). Os sistemas utilizados para classificação e diagnóstico das demências são: O Manual Diagnóstico e Estatístico de desordens mentais e O Código internacional de doenças. Esses presumem as características, diagnósticos diversificados, fatores de risco e prognósticos específicos para cada habilidade afetada por determinada síndrome (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Há várias formas de se classificar demência. Podem ser classificadas por gravidade: em leve, moderada ou grave; quanto à idade de início: em demência de início precoce ou de início tardio; quanto à região neuroanatômica: comprometida e /ou neuropsicológico, em demências corticais (ex.: Doença de Alzheimer), subcorticais (ex.: demências vasculares, doença de Huntington,

demência na doença de Parkinson), quanto à possibilidade de reversão; demências irreversíveis (ex.: Doença de Alzheimer, demência na doença de Parkinson, demência por corpúsculo de Lewy) e potencialmente reversíveis (hidrocefalia de pressão normal, associada alguma infecção, por alterações metabólicas, carenciais) (CHAVES, 2000).

Pelas recomendações do Departamento Científico de Neurologia e do envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia, o diagnóstico primário das demências deve ser estabelecido por exames clínicos, documentado pelo MEEM (mini exame do estado mental) ou exames similares que podem ser complementados por testes de função executiva e confirmados por testes neuropsicológicos para avaliação progressiva do estado cognitivo ou da memória (NITRINI et al., 2005; MELO et al., 2015).

O MEEM é o teste neuropsicológico de rastreio mais utilizado em todo mundo juntamente com o teste do desenho do relógio (TDR) e fluência verbal (FV) para detecção de transtornos cognitivos e quadros demenciais. Mesmo que não substitua uma avaliação completa por ser um teste de triagem, baixos escores podem ser manifestados em outras situações como, *delirium* e depressão. Esse teste é um ótimo instrumento para diagnóstico de transtorno cognitivo inicial (CROOK et al., 1983; FOLSTEIN, 1975).

A Demência de Alzheimer (DA) é a demência mais frequente na população idosa, sendo observada em 50% a 60% dos casos. A segunda forma mais registrada é a demência vascular (DV) chegando até cerca de 30% dos casos. A DA representa mais de 50% dos casos de demência nos EUA, sendo a quarta causa mais comum de morte de idosos neste país (ALMEIDA et al., 2014; FERNANDES et al., 2017).

Estudo realizado por dois brasileiros, Lopes e Bottino (2002), entre 1994 e 2000, demonstrou diferença na prevalência da demência em diversos lugares do mundo: na África, uma prevalência de 2,2%; América do Norte, 6,4%; América do Sul, 7,1%; Ásia, 5,5% e na Europa, 9%. Quanto à prevalência relacionada à

idade, encontraram que, indivíduos entre 65 e 69 anos tinham uma prevalência normalmente de 1,17%, e indivíduos acima de 95 anos de 54,83%. Puderam observar que após os 65 anos o percentual de demência dobrou a cada 5 anos, corroborando que a idade é o principal fator de risco para o desenvolvimento das demências e que a partir dos 80 anos os idosos ficam mais suscetíveis as essas síndromes. Ultimamente calcula-se haver cerca de 46,8 milhões de pessoas com demência no mundo. A expectativa é que este número aproximadamente irá dobrar a cada 20 anos, atingindo a 74,7 milhões em 2030 e a 131,5 milhões em 2050 (CHAVES, 2000).

Por anos o termo demência foi confundido com “arteriosclerose cerebral”, inclusive o que designou o dito “esclerosado” como referência ao paciente com essa síndrome. Os processos degenerativos primários do SNC foram constatados como sendo os fatores primordiais das demências. A DV é uma síndrome secundária que possui diferentes agravos na circulação sanguínea cerebral (acidente vascular encefálico, infartos lacunares, múltiplos infartos). Mesmo que sejam frequentes em idosos algumas lesões pequenas na substância branca, lesões de grau leve e moderado também foram registrados em 30% dos casos de demência (KALARIA, 2000). As síndromes demenciais são acompanhadas continuamente por doenças cerebrovasculares, as quais são fortemente influenciadas pelo metabolismo (DE FALCO, 2016).

1.2 A INFLUÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA NA DEMÊNCIA

Em algumas pesquisas foi verificado que a idade, o grau de escolaridade e os componentes da síndrome metabólica (SM) tiveram grande influência para um desempenho ruim no MEEM (HILTUNEN et al., 2001).

Os componentes da SM podem ser mediadores entre a obesidade e a disfunção cognitiva. Uma pesquisa realizada desde o ano de 2005 mostrou que múltiplos fatores de risco compõem a SM como obesidade, risco cardiovascular, hipertensão arterial sistêmica, DM2, Hipercolesterolemia, e tabagismo tendem a

aumentar entre 20% a 50% de chances de desenvolvimento de demência em relação aos grupos sem esses fatores de risco (SHERLING et al., 2017).

A SM e a resistência à insulina desempenham papéis importantes em vários processos neurodegenerativos incluindo a doença de Alzheimer (DA). Uma dieta rica em gordura induz oxidação associada à obesidade, estresse, resistência neuronal à insulina, ativação microglial e neuroinflamação, que são considerados importantes fatores de risco para neurodegeneração. A disfunção metabólica relacionada à obesidade é um fator de risco para o TNC (HAHM, 2020).

O estudo “*Longitudinal Aging Study Amsterdam*” investigou a ligação entre a SM e os marcadores inflamatórios proteína C-reativa (PCR) e Interleucina 6 (IL-6) com alterações cognitivas avaliadas pelo MEEM, e corroborou os dados anteriores de que a SM prejudica a função cognitiva em idosos, mas principalmente aqueles com níveis inflamatórios (obesos) elevados. Deve-se ressaltar que, a quantidade de componentes da SM parece não afetar o transtorno cognitivo, no entanto, os níveis aumentados dos fatores inflamatórios agravam seu desenvolvimento (DIK et al., 2007; SHERLING et al., 2017).

Outra pesquisa intitulada “*The metabolic syndrome, inflammation, and risk cognitive decline*” demonstrou que pacientes com SM expressam piores desempenhos cognitivos, e o componente da SM que mais se associou ao pior resultado foi a diabetes (ASSUNÇÃO et al., 2018). Deste modo, fica cada vez mais evidente que a resposta inflamatória está fortemente associada ao TNC e seu extremo mais grave, a demência.

1.3 OBESIDADE COMO FATOR DE RISCO PARA A DEMÊNCIA

Segundo os dados do ministério da saúde os Brasileiros atingiram o índice máximo de obesos no país dos últimos anos com um aumento de 68% entre os anos de 2006 e 2018. A prevalência dessa comorbidade levou a uma maior vigilância para fatores de risco e fatores de proteção para doenças crônicas decorrentes da obesidade (BRASIL, 2019).

A obesidade é um fator de risco para diversos outros tipos de distúrbios, como, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, artrite, diversos tipos de cânceres, SM (LENGYEL et al., 2018; TIAN et al., 2019). Além disso, na última década, mais atenção tem sido dada ao impacto que essa comorbidade tem exercido no funcionamento do Sistema Nervoso Central (SNC) quando evidências substanciais indicam que a obesidade tende a permitir que a população esteja mais vulnerável aos riscos de problemas neurológicos, como TNC. O crescente aumento da obesidade na meia idade está relacionada ao risco de desenvolvimento de diversos distúrbios dentre eles DA e outras demências (THUNDYIL et al., 2012; WARAGAI et al., 2020).

A obesidade é caracterizada por inflamação periférica crônica, de baixo grau, que resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias pelos adipócitos e macrófagos contínuos do tecido adiposo (SARDU, 2018). Essas adipocitocinas ou adipocinas são mediadores que conduzem o processo inflamatório, e são responsáveis pela resposta imune. Existem diversos tipos de citocinas, umas estimulando ou inibindo a reação inflamatória, outras potencializando a resposta imunológica. Dentre as adipocinas, estão as anti-inflamatórias que atuam no tecido ainda saudável potencializando a resposta imune, e as pró-inflamatórias que são liberadas quando o tecido está inflamado pelos macrófagos e linfócitos (PRADO et al., 2009).

A produção desregulada das adipocinas (uma gama de citocinas atuantes do tecido adiposo) desequilibra a homeostase complicando ainda mais a obesidade, comprometendo assim o sistema imunológico. Pesquisas realizadas com as adipocinas mostraram as consequências negativas da obesidade para a função cerebral (LEHR et al., 2012; KILIAAN et al., 2014).

O risco de os obesos adquirirem outros tipos de doenças permanece relacionado às disfunções do tecido adiposo na desregulação dessas adipocinas. Quando aumenta o nível inflamatório, as citocinas pró-inflamatórias interleucinas e a Leptina são liberadas. Desse modo, os níveis das anti-inflamatórias, como a

ADNP são diminuídos aumentando assim o nível crônico da inflamação no tecido provocando e/ou agravando a resistência à insulina, obesidade, hipertensão, outras comorbidades, e problemas neurológicos (ODEGAARD e CHAWLA, 2013; HOTAMISLIGLI, 2017; SANTOS et al., 2018).

A obesidade pode afetar o SNC por meio da ADPN. Recentemente, constataram a capacidade dessa adipocina de chegar ao cérebro por meio dos seus níveis circulantes (VAŇKOVÁ et al., 2020). O baixo nível de ADPN no organismo pode comprometer diversos sistemas levando-os ao Transtornos de humor, Depressão maior (TDM), Transtornos de Bipolaridade (TAB), entre outras disfunções do SNC por meio do sobrepeso (MANSUR et al., 2015; AHIMA et al., 2017).

Ainda, a ADPN está associada a alterações no metabolismo e na neuroinflamação, atrofia cerebral e TNC (ARSHAD et al., 2018). A obesidade está diretamente relacionada com a falha cognitiva ou até mesmo a demência, portanto o sobrepeso e obesidade durante a meia idade podem originar sérios problemas à cognição e à longevidade dos indivíduos (RIZZO et al., 2020).

1.3.1 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E ADIPONECTINA NA OBESIDADE E NA RESISTÊNCIA INSULÍNICA

Estudos recentes apontaram a influência do excesso de gordura como fator determinante da RI, especialmente a gordura localizada em dois blocos maiores: visceral e subcutâneo (WEYER et al., 2002). Pelo índice de massa corporal (IMC) a adiposidade abdominal está mais diretamente relacionada com a DM2 do que a obesidade em si (SPINELLI et al., 2019).

O tecido adiposo mais especificamente o tecido adiposo branco está ativo nas funções endócrinas, parácrinas e autócrinas, e dessa forma deixou de ser considerado passivo e com a única função de armazenamento de energia em forma de gordura (MCNAMARA et al., 2018).

A associação entre a Obesidade, RI e DM2 ficou mais compreensível, a partir das descobertas de múltiplos produtos liberados pelos adipócitos, mais conhecidos como adipocitocinas, são elas: citocinas inflamatórias como IL-6, TNF alfa, ácidos graxos não esterificados (NEFAs), leptina e outras como as anti inflamatórias representadas pela ADPN. Algumas dessas moléculas podem ser consideradas aterogênicas. Níveis elevados de Leptina, IL-6, TNF alfa, e baixos níveis de ADPN estão associados a Obesidade, RI e DM2 (KANAYAMA et al., 2004).

Essas citocinas são sintetizadas por células do sistema imunes ou que mediam processos intercelulares para transmissão de informações através de receptores e fatores ligantes. As citocinas pró- inflamatórias, como TNF alfa e a IL-6, tem um papel importante no metabolismo de lipídeos e da glicose (FRUHBECK et al., 2001).

Estudos estimam que cerca de 30% da concentração de IL-6 circulante é originaria do tecido adiposo, principalmente o gorduroso visceral (MOHAMED-Ali V. et al., 1998). A relação da IL-6 com seu respectivo receptor sinaliza uma proteína chamada JAK (Janus Kinase). E essa proteína tem a capacidade de aumentar o bloqueio da ação da insulina, transformando o substrato do receptor insulina-1(IRS-1) em serina, fazendo com o que o aumento da IL-6 estimule o receptor JAK e conseqüentemente a maior RI. A TNF alfa é uma citocina sintetizada pelos macrófagos, o que determina distúrbios metabólicos da inflamação crônica e malignidade (SPINELLI et al., 2019).

A sinalização da insulina é mediada por duas cascatas, sendo uma a fosfatidilinositol-3 Kinase (PI3K) e a outra pela via da MAP Kinase. Assim que o receptor da insulina, IRS-1, deixa de ser fosforilado em tirosina e passa a ser serina, inibe então a via PI3 K provocando a RI. A ação ocorrente da TNF alfa induz a RI, anorexia e perda de peso. A fosforilação em serina do IRS-1 estimula RI, levando a inatividade do receptor, e com isso uma queda significativa na expressão de proteínas envolvidas na ação da insulina, como PI3 K, AKT, e

GLUT 4, o que explicaria a RI dos transportadores de glicose (HOTAMISLIGIL GS et al., 1995).

A ADPN é uma proteína exclusivamente sintetizada pelo tecido adiposo, com maior frequência no subcutâneo, e altas concentrações circulantes nas áreas periféricas. Os altos níveis plasmáticos dessa proteína estão relacionados à sensibilização à insulina, dessa forma os seus baixos níveis induzem as condições de RI no organismo, como obesidade, DM2, e um perfil lipídico danoso, além do risco para doenças cardiovasculares. A TNF alfa e IL-6 tendem a inibir a produção da ADPN; elas são produzidas em maior quantidade pela gordura visceral, dessa forma encontra-se uma porção diminuída de ADPN em pacientes com obesidade visceral (SPERETTA et al., 2014).

A ADPN melhora a captação de glicose no músculo e no fígado diminuindo a produção de glicose hepática, além disso, tende a diminuir a TNF alfa no endotélio, por conseguinte todo o processo inflamatório (LIHN AS et al., 2005; FANG et al., 2018)

Em alguns trabalhos com pacientes obesos, diabéticos e portadores de tolerância a glicose diminuída (TGD) foi elucidado que, os níveis circulantes de ADPN quando diminuídos estão propensos a menores índices de LDL, HDL, PCR, PAI-I, triglicerídeos, mostrando que a ADPN está relacionada não somente a lipoproteína, mas, a marcadores inflamatórios (SHETTY GK et al., 2004).

1.3.2 ATUAÇÃO DA INSULINA NO SNC

A insulina tem a função de regulação da homeostase da glicose em tecidos como músculos, adipócitos, tecidos periféricos e fígado. Há pouco tempo considerava-se que a insulina não agia no cérebro. No entanto, atualmente sabe-se que a insulina e seus receptores estão presentes no SNC e operam na fisiologia cerebral. Desse modo, a deficiência na sinalização da insulina e na homeostase da glicose pode induzir a doenças cerebrais crônicas (SUN et al., 2019).

Os receptores da insulina são encontrados em regiões específicas do cérebro onde realizam funções variadas daquela determinada região, utilizam diversos mecanismos de ação e não atuam somente na regulação da glicose. A insulina e os receptores presentes no hipotálamo estão relacionados à fome e gasto de energia. No hipocampo e córtex cerebral os receptores estão envolvidos com as funções cognitivas como aprendizado e memória. Há comprovação de que a insulina e os seus receptores estão preliminarmente envolvidos na indução da memória e podem atuar na consolidação da memória seletiva (WATSON, 2006; ZHAO et al., 2009).

A glicose sérica em sua forma euglicemia produz um desenvolvimento considerável na memória verbal e atenção (KERN et al., 2001; KULLMANN et al., 2016). A condução sistêmica da insulina, seja euglicemia ou hiperglicemia, em pacientes com DA gerou um melhor desempenho da memória, no entanto a hiperglicemia sozinha não contribuiu com esse resultado (KULLMANN et al., 2016).

Um dos trabalhos que sustentam a hipótese em investigação nessa dissertação, publicado recentemente, mostrou que em ratos idosos, modelo deDM2, foram observadas as deficiências nos níveis de ADPN, associadas à sinalização deficiente de insulina cerebral e deficiência cognitiva após o tratamento com elevado teor de gordura na dieta desses animais. A RI no cérebro dos ratos está associada com a plasticidade sináptica, neuroinflamação crônica e ativação da micróglia, resultado dos baixos níveis de insulina nesse sistema. Foram observadas que as sinapses desreguladas nos modelos de ratos estavam totalmente associadas a RI no cérebro e DM2(LEE et al., 2018).

Essa mesma falha na fonte de ADPN no SNC provocou expressões limitadas e em menor medida nos músculos, fígado, placenta e epitélio. Em um estudo realizado sobre as expressões dessa adipocina no cérebro de galinha mostrou que existem menores expressões de RNAm nesses animais (ENGELI et al., 2014).

Um estudo de fenótipos em camundongos envelhecidos verificou que a sinalização da ADPN recapitula vários aspectos precursores da demência. Isso se dá possivelmente por conta das perdas das sinapses, apoptose neuronal, sinalização da insulina cerebral prejudicada. Vale ressaltar que os camundongos tiveram desenvolvimento deficiente na memória espacial e testes comportamentais relacionados a do medo (NG et al., 2016; HAUFE et al., 2017).

1.4 ADIPONECTINA E DEMÊNCIA

A adiponectina também conhecida como ACRP30, *AdipoQ* e GBP-28, foi publicada na década de 1990 como o marcador de sequência abundantemente expresso no tecido adiposo. A região cromossômica 3q27 composta por 3 éxons e 2 íntrons com 16kb (kilobases) (Figura 1), que contém *APM1* (também conhecido como *ACDC* e *AdipoQ*) codifica a ADPN e tem sido associada a múltiplas características da síndrome metabólica e do diabetes. Os níveis de ADPN localizada no plasma variam de 2 a 20 µg/ml (ADYA et al., 2015).

Uma Proteína de 30 kDa relacionada com o complemento C1Q, o produto gênico mais abundante secretado por células adiposas do Tecido Adiposo Branco. A ADPN modula diversos processos fisiológicos, como o metabolismo da glicose, dos ácidos graxos e das respostas imunes. A queda dos níveis de ADPN plasmática está associada com a Resistência à Insulina, Diabetes Mellitus tipo 2, obesidade e aterosclerose (FONSECA-ALANIZ et al., 2006).

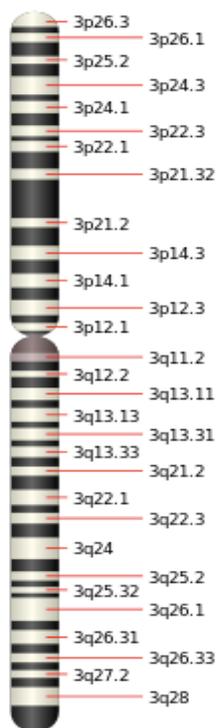


Figura 1: Cromossomo 3. O gene da adiponectina está localizado na região 3q27. Fonte: https://www.wikiwand.com/pt/Cromossoma_3.

Essa adipocina possui isoformas distintas, sendo descritas como oligoméricas, trímeras e hexâmeras, possuindo alto peso molecular (Figura 2) (KADOWAKI et al., 2006). Suas isoformas possuem 85% de homologia com as dos ratos e toda isoforma da ADPN apresenta diferentes funções biológicas, estando relacionadas a vias de sinalização em diferentes tecidos (WANG et al., 2009).

Sabendo que a obesidade está associada ao TNC, e sua forma grave a demência em idosos está submetida à ação da ADPN no SNC, então vale ressaltar que, antigamente havia poucos dados sobre essa descoberta, isso porque suas formas oligoméricas (Figura 2) possuem um peso molecular muito elevado o que se imaginava a impedia de ultrapassar a Barreira Hematoencefálica (BHE) e alcançar o cérebro. Atualmente entende-se que, além de possuir a capacidade de atravessar a BHE, essas isoformas são indispensáveis na neurogênese e na proliferação de células estaminais neuronais no hipocampo (CISTERNAS et al., 2018).

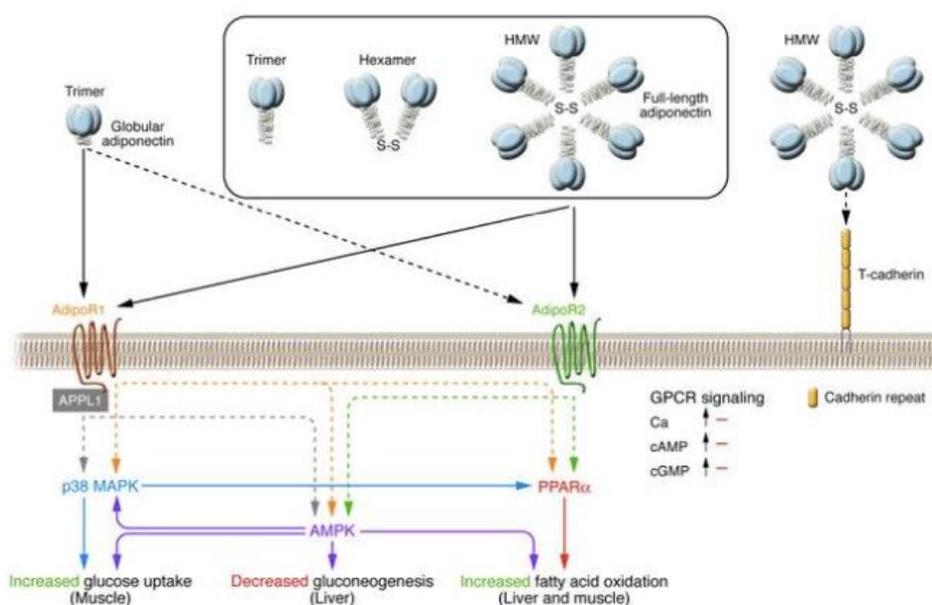


Figura 2: Multimerização de ADPN. As diferentes formas de ADPN em circulação nas principais vias de sinalização. Fonte: KADOWAKI et al., 2006.

A lista de benefícios acarretados pela ADPN é extensa. O que inclui amplamente a capacidade sensibilizante- insulínica sistêmica e propriedades anti-ateroscleróticas (Figura 3). O seu papel anti-inflamatório depende diretamente da isoforma específica solicitada por aquele tecido, e assim atua sobre e a presença ou ausência de determinadas doenças (THUNDYILL et al. 2012).

A ADPN possui papel anti-inflamatório, antioxidante, além da regulação metabólica, a sensibilização a insulina, e um dos fatores protetores para algumas doenças. Ainda, possui uma atribuição importante que é a modulação do metabolismo da glicose, sendo expressa em diversos tecidos do corpo incluindo fígado, músculo e sua ação aumenta a captação de glicose nos mesmos (CAO et al., 2015; CISTERNAS et al., 2019; HAHM et al., 2020; SHAH et al., 2017).

A deficiência da ADPN está relacionada a resistência à insulina. Nestes casos os efeitos são mais danosos (Figura 3), o que a priori acarreta os quadros de diabetes e as síndromes neurais relacionadas anteriormente. Por isso as

expressões da ADPN no cérebro podem proteger o sistema nervoso de desenvolver funções neuroprotetivas para diversos problemas futuros (POUSTI, et al.,2018).

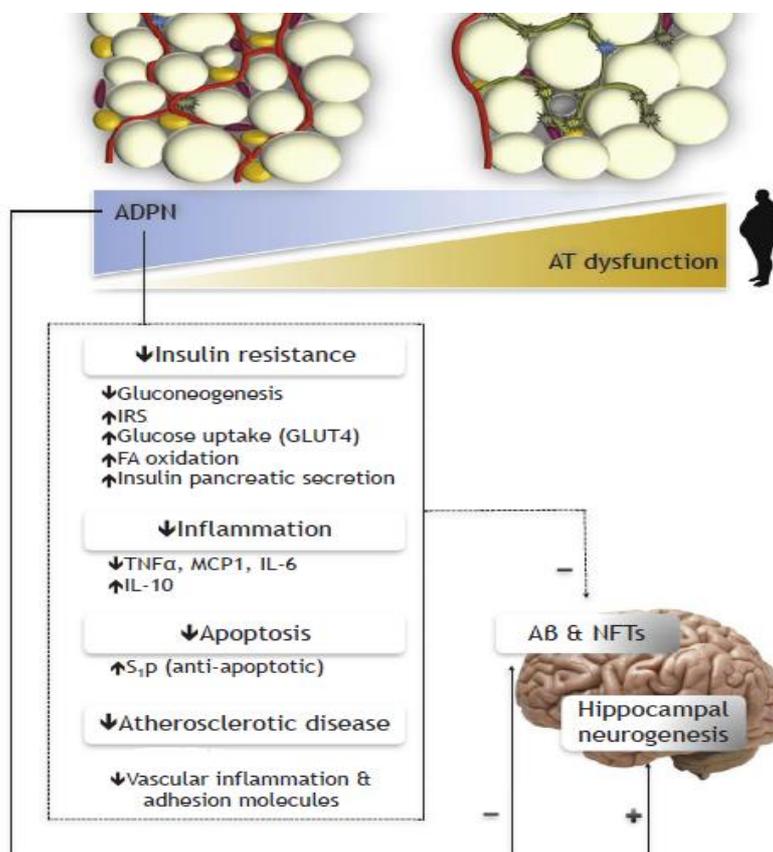


Figura 3. Disfunção do tecido adiposo associado com a obesidade influenciando patologias neurológicas através de uma secreção alterada da adiponectina. Fonte: FONSECA-ALANIZ et al., 2006.

Essa molécula possui um poder restaurador através da sinalização neuronal da insulina, tornando-se assim agentes terapêuticos para a DA, entre outras doenças neurodegenerativas (NG et al., 2016). Essa sinalização prejudicada foi observada em pacientes com síndromes demenciais, resumindo, esse é um mecanismo importante para as disfunções neurais e comprometimentos cognitivos (KULLMANN et al., 2016; GONÇALVES et al., 2018; VÁRHELYI et al., 2017).

Para os casos expressos além dos fatores genéticos a mudança no estilo de vida aumenta a prevalência da demência, além da obesidade e DM2 como fatores de risco. Isso se dá porque a RI cerebral está associada aos declínios cognitivos

(HAHM et al., 2020). Um fator exibido é a superativação de diversos receptores para atender a demanda acrescentada pela demência, um deles são os receptores de Glutamato, um aminoácido de natureza simples que atua principalmente como neurotransmissor no SNC, estimulando memória, cognição, atividades básicas de sensação. A neurodegeneração é mediada pela ativação desses receptores (ZHOU et al., 2014; STALLARD et al., 2018).

Um estudo clínico observou que pacientes com níveis mais altos de ADPN tendem a desenvolver melhor seu desempenho de recordação tardia e desenvolvimento cognitivo, corroborando com o fato da ADPN se tornar um fator protetor contra os problemas demenciais, e uma estratégia terapêutica eficaz para os transtornos cognitivos (CEZARETTO et al., 2018).

Outro fator comumente relatado em pacientes com obesidade é a depressão. Logo quando foi relatada a presença da ADPN no cérebro observou-se os receptores dessa molécula, sendo eles bastantes visíveis no núcleo basal e no hipotálamo. Entre os mais expressos estão os AdipoR1. Pesquisas realizadas em cérebros humanos destacaram imunocoloração intensa para esse receptor no núcleo basal (PSILOPANAGIOTI et al., 2009; ZHANG et al., 2011). A relação dele com os quadros depressivos está no fato desse receptor ser um regulador antidepressivo e metabólico, além de suas atividades agonistas para as moléculas, assim modulando a transmissão sináptica no hipocampo e facilitando a extinção da memória do medo (ZHANG et al., 2016).

Durante as atividades com exercícios físicos são observados os aumentos nos níveis de ADPN, são liberadas nos músculos em formas de Biocinas e Miocinas, e assim os níveis das pró-inflamatórias tendem a diminuir. Quando analisamos esses processos percebemos que os níveis de prazer no indivíduo tendem a aumentar pelos efeitos antidepressivos dessas atividades (CHAN et al., 2012). Mediante a isso tem sido sugerido para os casos depressivos e neurogênicos intervenções com a ADPN. Então, para os pacientes com limitações, excessos de peso ou distúrbios cerebrais tendo sido proposto a substituição do prazer que os exercícios físicos proporcionam pelas fórmulas farmacológica com ADPN, isto

para tratamento dos casos depressivos ocasionados pela obesidade e outros distúrbios neurológicos (DASURI et al., 2016; ZHOU et al., 2016).

Recapitulando que a ausência da ADPN nos organismos pode provocar múltiplos Transtornos Neurológicos por conta da obesidade e da RI, têm sido observadas diversas metodologias para criar meios de reverter esses quadros. Uma pesquisa verificou um homólogo derivado de planta capaz de ativar outro receptor dessa molécula descrito como AdipoRs, esse possui a função de corrigir os declínios de memória por aumento da densidade da coluna dendrítica e das sinapses no hipocampo. Como já descrito a RI é importante para as plasticidades sinápticas e manutenção da memória prolongada; então, a excitabilidade desses neurônios pode, de certa forma, restaurar a extinção dessas memórias (ZHANG et al., 2017; POUSTI et al., 2018; JEON et al., 2009).

Vale ressaltar, que a presença da ADPN no SNC tem sido intensificada pelo surgimento de diversos problemas neurológicos ligados aos quadros de obesidade. No princípio, a expressão dessa molécula era limitada a órgãos como fígado, epitélio e placenta. No dado momento, já se entende melhor o papel dela em territórios cerebrais. A presença da ADPN na reprodução tem sido elucidada, podem regular determinados procedimentos, estando presente no processo reprodutivo (SMOLINSKA et al., 2014).

Dessa maneira tenta-se compreender as informações entre a mãe e o feto. Contudo entendemos que, os cuidados gestacionais podem determinar diversas medidas para esse feto depois do nascimento, como por exemplo, complicações durante a gestação acarretadas por hábitos alimentares podem ocasionar diabetes, entre outros problemas metabólicos (ANGELIDIS et al., 2012). No decorrer da formação desse embrião vários sistemas estão sendo criados e maturados incluindo o sistema neurológico.

Em um estudo *in vitro* com a ADPN observou-se que ela exerce efeitos protetores contra estresse oxidativo e citotoxicidade nas células do neuroblastoma. Podemos concluir dessa forma que os processos reprodutivos

podem interferir em muitos comandos nos embriões, e assim verificamos que quanto maior for o nível dessa molécula no nosso organismo mais protegido estará de diversas falhas na homeostase (CHAN et al., 2012; NICOLAS et al., 2018).

Dentre todas funções da ADPN observadas nessa pesquisa, há evidências recentes que corroboram a associação dessa adipocina aos quadros demenciais. Nos últimos anos os pesquisadores voltaram os olhos para o seu importante papel na patogênese da DA, acredita-se que os níveis plasmáticos elevados da ADPN tendem a ter um efeito protetor contra o TNC e o início da DA. Estudos relacionaram os polimorfismos no gene *ADIPOQ* a níveis plasmáticos circulantes de ADPN em diferentes transtornos (leve, moderado, grave) causados no SNC, o que nos leva a crer que alguns modelos genéticos da ADPN estão associados aos TNC em indivíduos com esses níveis plasmáticos reduzidos (YU et al., 2015).

Entre outras patologias associadas a esse risco encontra-se o infarto do miocárdio (IM), a ADPN foi considerada protetora contra essa doença, a presença e desenvolvimento dos seus receptores, como *ADIPOR2*, foram considerados determinantes para a aterosclerose. Pacientes acima de 35 anos obtiveram uma incidência acumulativa de IM adicionados a quase todas as demências, desses 2,8% foram diagnosticados com Alzheimer (SALEH et al., 2020).

A ADPN participa de diversos processos entre eles os periféricos e sistêmicos, como a termogênese, gasto energético e a reprodução. A falta dessa adipocina no organismo foi observada no redirecionamento do fluxo lipídico para fígado, podem contribuir para um quadro de obesidade levando a SM e aos efeitos vasculares adversos. O desenvolvimento do TNC através de toda essa disfunção ocasiona o que chamamos de neuroinflamação (Figura 4), descrita como a inflamação crônica que ocorre na região cerebral ocasionada pela junção de outras doenças cerebrais e vasculares, e a demência (ANGELIDIS et al., 2012; VAN DYKEN et al., 2017; HAHM et al., 2020).

Além disso, a sua presença no SNC (Figura 4) os seus receptores como AdipoR1 e o AdipoR2 são abundantes no córtex e hipotálamo, e mesmo com um peso molecular alto, formas como trímeras e hexâmeras são detectadas no fluido cerebrospinal (THUNDYIL, 2012).

A Adiponectina equilibra o metabolismo da glicose nos neurônios presentes no hipocampo, e assim aumenta a captação de glicose. Dados indicam que a sinalização dela regula a função sináptica e a plasticidade neural. Dessa forma entende-se que, a ADPN possui um papel preservador das atividades cognitivas e da memória (Figura 4). Com tudo, os baixos níveis de ADPN podem determinar alterações comportamentais e mentais nos indivíduos (NICOLAS et al., 2018; CISTERNAS et al., 2018).

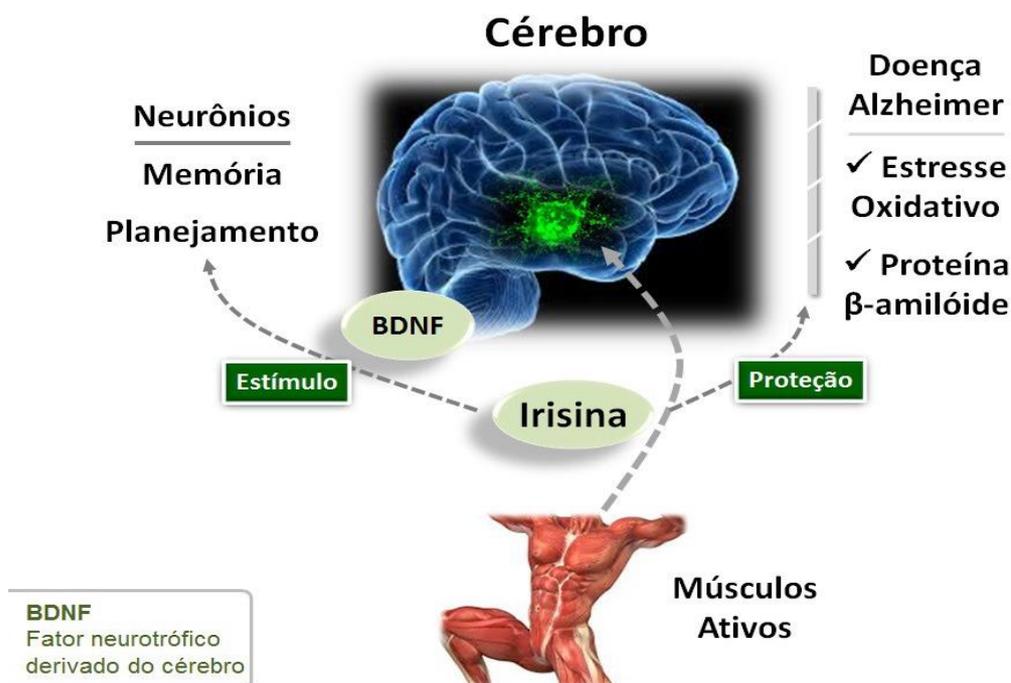


Figura 4: Neuroinflamação. Presença da ADPN no hipocampo. <https://www.imparcial.com.br/noticias/-demencia-e-exercicio-fisico,33264>.

Tendo em vista que os níveis circulantes da ADPN interferem na demência entendemos que os polimorfismos do gene são potenciais biomarcadores dessa condição.

O gene *AdipoQ* possui os polimorfismos mais comuns relacionados a obesidade, resistência à insulina. Dadas as evidências da relação da ADPN com obesidade, DM2 e demência, é possível que os SNPs no gene ADIPOQ (Figura 5) estejam consequentemente associados a alguns desses quadros demenciais, sendo eles o foco de investigação desse estudo.

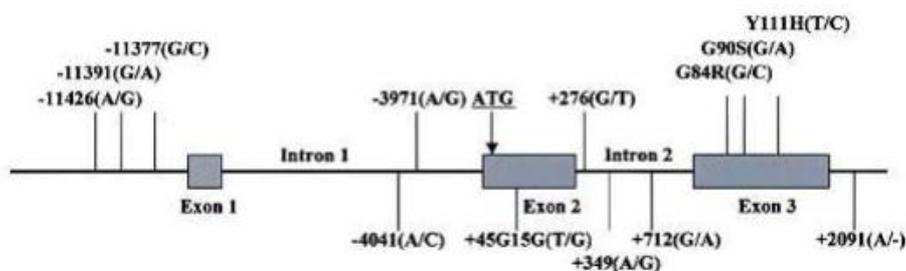


Figura 5: Localização dos SNPs no gene da adiponectina em humanos. Fonte: RAMYA et al., 2013.

Há diversos polimorfismos do tipo SNP no gene *ADIPOQ* (Figura 5). Os SNP -11391G>A (rs17300539) e -11377C>G (rs266729) encontrados na região promotora estão associados a obesidade e doenças relacionadas, considerando que com a diminuição da concentração circulante de ADPN tende a aumentar o risco de DM2 em algumas populações. Sendo os outros polimorfismos desse estudo 45T>G (rs2241766) que é sinônimo e encontrado no exon 2; 276G>T (rs1501299) encontrado no intron 2 (Figura 5), bastante investigados nos últimos anos para outras comorbidades relacionadas como acidente vascular encefálico, hipertensão arterial sistêmica, obesidade e idade (STEEMBURGO et al., 2009).

Vários estudos apresentaram os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene da ADPN associados aos níveis plasmáticos e ao diabetes, obesidade, síndrome metabólica e altos índices de LDL colesterol, problemas cardíacos e circulatório são. Essas variações tem se tornado fatores de risco para diversos quadros clínicos principalmente a demência. (HARA et al., 2002; STUMVOLL et al., 2002; UKKOLA et al., 2003; YANG et al., 2003).

1.5 POLIMORFISMOS COMO BIOMARCADORES GENÉTICOS

Os polimorfismos da ADPN podem levar a variações bioquímicas relacionadas a doenças e seus fatores de risco, o que nos leva a propor que sejam potenciais biomarcadores genéticos nos estudos funcionais para investigação e diagnóstico de síndromes e outros distúrbios (LEE et al., 2016; RIZZO et al., 2020).

Entre os fatores de risco destacados no presente estudo a obesidade é um dos problemas de saúde globais mais destacados atualmente e estão associados ao aumento da morbidade e mortalidade mediada por sua associação com vários outros distúrbios metabólicos. A interação entre os genes e o meio ambiente desempenha um papel importante na manifestação da obesidade. Por conta da alta herdabilidade (40-70%) da obesidade, tem-se observado algumas variantes genéticas associadas à suscetibilidade à obesidade. Até o momento, estudos funcionais têm sido limitados e restringido à validação de algumas variantes genéticas identificadas por estudos de associação do genoma (SAINI et al., 2018).

Os polimorfismos investigados por esse trabalho tiveram total relação com os critérios de análises da obesidade sejam os níveis elevados de LDL, colesterol total, entre outros. As suas variações bioquímicas representam uma visão genética futura para alguns diagnósticos. Os SNPs que foram estratificados por idade e TNC (rs 266729 e rs 1501299) apresentam influências marcantes em pacientes com susceptibilidade ao quadro de DM2.

Analisando esses dados, o SNP rs 266729, para os portadores do alelo G, quando influenciam os níveis no soro da ADPN (especificamente quando os níveis estão diminuídos) no indivíduo podem se tornar marcadores para SM e progressão de tumores mais especificamente câncer do tipo colorretal pode ser desenvolvido (DIVELLA et al., 2017). E uma das relações que esse SNP possui é com a DM 2, o alelo G está totalmente relacionado ao risco desse quadro o que potencialmente se associa com a obesidade. O alelo G no modelo dominante (GG +GC) é o responsável por essas deficiências funcionais (LIU et al., 2008; SUN et al., 2017).

O SNP 1501299 tem sido investigado como um potencial marcador para algumas doenças. Na última década, os resultados mostraram que dentre elas estão as mais marcantes e com maior recorrência a doença cardíaca (risco cardíaco) coronariana e DM2. Em algumas pesquisas mostram a influência do alelo G como risco para o quadro de doenças cardíacas (LI et al., 2018) já outras apresentam sua prevalência menor do que a do T para alguns casos (MOHAMMADZADEH et al., 2015). Mas ambas concordam com o fato de que a combinação dos haplótipos +45/+276 tem o efeito protetor para o risco de doenças cardíacas e principalmente DM2. A presença desses alelos TT para alguns autores indicam que as mudanças dos níveis plasmáticos são preditivas para a presença do DM2 (KACSO et al., 2012).

Como dito anteriormente o SNP rs 2241766 (+45) está relacionado com o diabetes tipo 2 e problemas cardíacos (uma forma potencial de diminuir o risco é a união dos haplótipos), possivelmente pela presença do +45T/G com uma maior prevalência do alelo G para essa condição. (JI et al., 2018).

Sabemos que a ADPN é uma importante proteína e que seus níveis estão interligados com hipertensão, arteriosclerose, e também com fibrose miocárdica na presença desse SNP em específico. De acordo com o observado para o alelo G do +45T/G nos estudos mostram que o genótipo (GG+GT) e o sexo são grandes fatores de risco para fibrose miocárdica em pacientes com hipertensão arterial, além da grande influência da SM (YAN et al, 2013; SÁNCHEZ et al., 2019).

Em meio a todos os fatores de risco em que a ADPN e seus baixos níveis estão associados encontramos associação com fatores de circulação sanguínea. O SNP rs 17300539 nos mostrou sua marcação com fatores sanguíneos dentre eles em específico o RDW (do inglês Red Cell Distribution Width) é utilizado como secundário no diagnóstico diferencial das anemias, e atualmente tem-se mostrado um marcador de várias condições dentre elas morbidade e mortalidade, e estão inclusas as doenças: câncer, doenças autoimunes, doenças respiratórias, doença renal em estágio terminal, DM e demência, (Viswanath et

al., 2001; Patel et al., 2009; Hu et al., 2013; Engstrom et al., 2014; Huang et al., 2014; Weuve et al., 2014; Yoon et al., 2015). No entanto, as implicações desse achado no TNC ainda precisam ser melhor compreendidas.

Assim, entendemos que a ADPN e seus polimorfismos estão presentes em diferentes níveis e estados funcionais, independente do alelo responsável por expressar essas condições, esses fatores de risco associados em conjunto com a idade, como foi apresentado, podem revelar síndromes e doenças mais complexas como o TNC de origem metabólica e suas variações.

Estudos anteriores destacaram algumas estratégias potenciais para regulação e tratamento a partir da ADPN, incluindo então a redução da gordura visceral por exercícios, administração de ADPN exógena, tratamento com agonistas do receptor gama (ativador do proliferador de peroxissoma).

Essa regulação positiva de sua expressão e os receptores se tornou um método eficaz para tratar condições relacionadas à obesidade. Embora ainda em prospecção, o desenvolvimento de medicamentos a base dos receptores já utiliza a presença dela como terapêutica se mostrando útil no tratamento de diabetes e outras doenças relacionadas ao metabolismo (HOSSAIN et al., 2015).

Dados recentes indicam que os complexos de alto peso molecular (HMW) têm ação predominante nos tecidos metabólicos o que demonstraram a administração de ADPN em humanos e roedores a partir de seus efeitos de sensibilização à insulina, antiaterogênicos e antiinflamatórios e, em certos contextos, também diminui o peso corporal. Portanto, a terapia de reposição de ADPN em humanos pode sugerir potenciais alvos terapêuticos no tratamento da obesidade, resistência à insulina / diabetes tipo 2 e aterosclerose (ACHARI et al., 2017) e no TNC. O seu potencial terapêutico pode ser observado por conta das funções agonistas do receptor AdipoRon (LEE et al., 2019).

1.5.1 APLICABILIDADES BIOTECNOLÓGICAS FUTURAS

Segundo a ONU aplicabilidades biotecnológicas significam “qualquer aplicação tecnológica que utilize sistemas biológicos, organismos vivos, ou seus derivados, para fabricar ou modificar produtos ou processos para utilização específica.” (ONU, convenção de Biodiversidade 1992, Art. 2).

Dessa forma os biomarcadores genéticos possuem seus atributos biotecnológicos para marcarem a presença de futuras anomalias ou deficiências genéticas, assim quando investigados podemos prever e buscar novas formas e procedimentos de prevenções para os tipos de condições encontradas. Eles possuem as funções de rastreamento para características de interesse, o que possibilita seu uso em programas de melhoramento genético (FRANCO; MELO, 2007).

Desse modo, as perspectivas biotecnológicas que acreditamos ser benéficas futuramente é o aumento da acessibilidade para a realização da genotipagem da população, que a avaliação clínica seja por meio de dosagem sanguínea ou por saliva, o que torna o método menos invasivo e mais acessível para que o mapeamento genético dos indivíduos aponte suas probabilidades de desenvolverem essas condições. Espera-se que pessoas com genótipos de risco que tenham a expressão reduzida de ADPN na circulação e no cérebro, possam se beneficiar da suplementação com ADPN ou mesmo compostos análogos.

Sendo os SNPs da ADPN investigados como potenciais biomarcadores para a demência a hipótese deste trabalho é que polimorfismos e/ou haplótipos estão associados ao TNC em idosos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Verificar se os polimorfismos no gene *ADIPOQ* apresentam potencial para serem biomarcadores do Transtorno Neurocognitivo em idosos.

2.2 Objetivos Específicos

- 2.2.1 Identificar a prevalência do TNC, bem como suas formas Maior e leve entre os participantes do Estudo SABE;
- 2.2.2 Analisar a distribuição das frequências alélicas e genótípicas dos polimorfismos SNPs rs17300539 (11391 G>A); rs266729 (11377C>G); rs2241766 (45T>G) e rs1501299 (276G>T) do gene *AdipoQ*.
- 2.2.3 Verificar se há associação dos polimorfismos do gene *AdipoQ* com sexo, idade, parâmetros antropométricos, bioquímicos.
- 2.2.4 Verificar se a associação entre os polimorfismos e o Transtorno Neurocognitivo varia com sexo e faixa etária.
- 2.2.5 Verificar se há associação com outras comorbidades considerados fatores de risco para o Transtorno Neurocognitivo.

3 MÉTODOS

A população do estudo consiste de participantes do estudo multicêntrico de saúde denominado SABE (Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento), realizado na cidade de São Paulo, Brasil, sob a coordenação geral da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).

3.1 COORTE DO ESTUDO SABE

Entre 1997 a 2003, a OPAS propôs o estudo SABE, o qual teve como principal objetivo traçar o perfil dos idosos na América Latina e no Caribe. O SABE foi realizado em sete centros urbanos do Caribe e América Latina (Bridgetown, Barbados; Buenos Aires, Argentina; Havana, Cuba; Cidade do México, México; Montevideu, Uruguai; Santiago, Chile; e São Paulo, Brasil). Esses países estavam em diferentes estágios do envelhecimento e esse estudo foi essencial para que os países participantes pudessem se planejar adequadamente para as consequências negativas do processo de envelhecimento.

Foram elaborados questionários com perguntas organizadas por um comitê regional composto por pesquisadores de cada país e especialistas responsáveis por cada área. As entrevistas foram divididas nas sessões abaixo para facilitar o diagnóstico dos especialistas. Os dados foram obtidos por entrevistas domiciliares.

Seção A – Dados pessoais

Seção B – Avaliação cognitiva

Seção C – Estado de saúde

Seção D – Estado Funcional

Seção E – Medicamentos

Seção F – Uso e acesso a serviços

Seção G - Rede de apoio familiar e social

Seção H – História laboral e fontes de renda

Seção J - Característica de moradia

Seção K – Antropometria

Seção L – Flexibilidade e Mobilidade

Seção M - Maus tratos

Seção N - Cuidadores

A amostra foi composta por pessoas com 60 ou mais anos. Foram utilizados os métodos de Amostragem por Conglomerados Polietápico com estratificação das unidades primárias da amostra. A maioria dos países utilizaram estratificação socioeconômica. À princípio foram calculadas 1.800 entrevistas em cada país do estudo, porém devido à indisponibilidade de recursos foram feitos ajustes. No Estado de São Paulo, a taxa de resposta foi de 84,6%, sendo considerada aceitável.

Os idosos com 75 anos ou mais foram classificados como tendo velhice avançada. Foram também documentadas as variáveis como sexo e grupos etários, tendo as diferenças de mortalidade entre sexo estimando a população igual e superior a 75 anos. A população de estudo no Brasil foi composta de idosos residentes, no ano de 2000, na área urbana do Município de São Paulo, a contagem populacional utilizada foi do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 1996.

Para a amostragem final foram feitas análises probabilísticas (sorteio) e de uma composição dos idosos com velhice avançada. Para efetuação desse sorteio foram utilizados os cadastros permanentes de 72 setores existente na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, a responsável pelo estudo no Município. Foram selecionados sob o critério de probabilidade proporcional ao número de residência do cadastro PNAD (Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios) de 1995. Em sequência, foram sorteadas ordenadamente as residências a serem visitadas, complementando a amostra com pessoas de 75 anos e mais, com localização das moradias próximas aos setores escolhidos ou, no máximo, dentro dos limites dos distritos pertencentes aos setores sorteados. Dessa forma a amostra do estudo SABE em São Paulo foi inicialmente constituída de 2.143 idosos.

Depois de selecionados, os idosos foram entrevistados em suas residências, o que correspondeu a 88% do previsto. Para os idosos que tinham algum tipo de impossibilidade física ou cognitiva as perguntas eram direcionadas a um intermediário, auxiliador.

Os dados foram coletados em duas fases. Na primeira para resposta às seções de A a J, e na segunda, seis meses depois da primeira aplicação, para resposta às seções L e K, as quais requereram uma maior disposição do idoso para a efetivação dos testes. No Brasil o questionário foi padronizado conforme a proposta da OPAS.

O projeto SABE foi submetido ao comitê de ética de todos os países envolvidos. O projeto foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (Número do Protocolo, 2015/12837 / 1.015.223).

3.2 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, CLÍNICAS E BIOQUÍMICAS

Para obtenção das características antropométricas foram realizadas algumas medidas, entre elas coletas das amostras de sangue administradas por profissionais da área da saúde devidamente equipados. Foram utilizadas balanças portáteis para medir o peso. A circunferência da cintura foi medida por uma fita inelástica inserida no ponto médio entre a margem inferior da última faixa palpável e o topo da crista ilíaca. A circunferência do quadril foi medida em torno da amostra mais larga das nádegas. O IMC é definido como o peso corporal do indivíduo (kg) dividido pelo quadrado da sua altura (m). O peso foi medido em balança portátil (Seca, Alemanha) e a estatura em antropômetro (Harpenden, Inglaterra).

Foram feitas estratificações apenas para o IMC em 2010. A classificação do IMC de acordo com a OMS foi adotada para analisar a presença de obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m²). Utilizamos também a classificação de IMC de acordo com Lipschitz

(1994), que é adaptada para a população idosa e é utilizada pelo Ministério da Saúde para vigilância alimentar e nutricional de idosos (BRASIL, 2004 e 2017). Foram analisados pacientes com baixo peso ($IMC \leq 22 \text{ Kg/m}^2$), com peso adequado ($22 > IMC > 27 \text{ Kg/m}^2$) e pacientes com sobrepeso ($IMC \geq 27 \text{ Kg/m}^2$). Também foi utilizada a classificação do Comitê de Dieta e Saúde (*Committee on Diet and Health* – CDH) do Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos (*National Research Council (US)*) (1989). Foram analisados pacientes entre 60 e 65 anos com baixo peso ($IMC > 23 \text{ Kg/m}^2$), com peso adequado ($23 \leq IMC \leq 28 \text{ Kg/m}^2$) e sobrepeso ($IMC > 28 \text{ Kg/m}^2$), além de pacientes com 66 anos ou mais com baixo peso ($IMC > 24 \text{ Kg/m}^2$), com peso adequado ($24 \leq IMC \leq 29 \text{ Kg/m}^2$) e sobrepeso ($IMC > 29 \text{ Kg/m}^2$).

As variáveis demográficas, antropométricas e bioquímicas analisadas foram: escolaridade, sexo, idade, índice de massa corporal, circunferência da cintura (cm), circunferência do quadril (cm), razão quadril-cintura (cm / cm), pressão sistólica (mmHg), pressão diastólica (mmHg), glicemia jejum (mg/dL), hemoglobina glicosilada (%), colesterol total (mg/dL), triclicerídeos em jejum (mg/dL), colesterol LDL (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), contagem de eritrócitos (células/mm³), hemoglobina (g/dL), hematócrito (%), amplitude de distribuição de glóbulos vermelhos (*Red Cell Distribution Width* – RDW) (%), contagem de leucócitos (células/mm³), contagem de plaquetas (células/mm³), ferro sérico (mg/dL), ferritina (ng/dL), uremia (mg/dL), creatininemia (mg/dL), albuminemia (mg/dL), uricemia (mg/dL), Proteína C Reativa (mg/L), TSH (mU/L), T4L (ng/dL), glicosúria (mg/100mL), cetonúria (mmol), creatininúria (mg/dL), proteinúria (g/24h).

Para outras variáveis foram feitas perguntas correspondentes. Para o Diabetes foi utilizado o modo autorreferido por meio da pergunta "Alguma vez um médico ou enfermeiro lhe disse que o(a) Sr(a) tem diabetes, quer dizer, níveis altos de açúcar no sangue?". Hipertensão Arterial Sistêmica foi utilizado o modo autorreferido por meio da pergunta "Alguma vez um médico ou enfermeiro lhe disse que o(a) Sr(a) tem pressão sanguínea alta, quer dizer, hipertensão?". Para estimar a pressão arterial sistólica e diastólica foi realizada a média de três

aferições. Para o histórico de Câncer foi utilizado o modo autorreferido por meio da pergunta “Alguma vez um médico lhe disse que o(a) Sr(a) tem (teve) câncer (excluir tumores menores da pele)?”. Para o histórico de Acidente Vascular Encefálico (AVE) foi utilizado o modo autorreferido por meio da pergunta “Alguma vez algum médico ou enfermeira disse que o(a) Sr(a) teve um derrame ou isquemia cerebral (também chamado embolia) ou avc? (Incluir aneurisma)”. A presença de Doença Pulmonar Crônica foi utilizada o modo autorreferido por meio da pergunta “Alguma vez um médico ou enfermeiro lhe disse que tem alguma doença crônica do pulmão, como asma, bronquite ou enfisema?”.

O histórico de eventos cardiovasculares foi utilizado o modo autorreferido por meio da pergunta “Alguma vez um médico ou enfermeiro lhe disse que o(a) Sr(a) tem ALGUM PROBLEMA ou DOENÇA NO CORAÇÃO, como doença congestiva, doença coronariana ou infarto (ataque do coração)?”.

A Síndrome de Fragilidade foi avaliada utilizando o instrumento proposto por Fried et al. (2001), o qual utiliza a mensuração de cinco componentes listados na Quadro 1. A presença de um ou dois componentes indicam a condição de pré-fragilidade e a presença de três ou mais, a de fragilidade. Para ser classificado como “não frágil” é necessário que a pessoa idosa não apresente nenhum dos componentes.

Quadro 1. Mensuração dos componentes diagnósticos de Síndrome de Fragilidade de acordo com Fried et al. (2001). Estudo Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento 2010. Fonte: adaptado de (LEBRÃO et al., 2018).

Critério	Método de aferição
1. Perda de peso involuntária	Pergunta subjetiva (“No último ano, o(a) Sr.(a.) perdeu três ou mais quilos de peso sem fazer dieta?”). Se sim, pontuava-se neste componente.

<p>2. Fadiga</p>	<p>Duas questões do <i>Center for Epidemiological Studies – Depression (CES-D)</i>, validado para idosos brasileiros por Batistoni, Neri e Cupertino (2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • “Com que frequência, na última semana, o(a) Sr.(a.) sentiu que tudo que fez exigiu um grande esforço?”; • “Com que frequência, na última semana, o(a) Sr.(a.) sentiu que não conseguia levar adiante as suas coisas?”; <p>As respostas para ambas as questões eram:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 = raramente ou nenhum tempo (> 1 dia); • 1 = alguma parte do tempo (1 a 2 dias); • 2 = uma parte moderada do tempo (3 a 4 dias) • 3 = o todo tempo. <p>Idosos que responderam 2 ou 3 em pelo menos uma das duas perguntas pontuavam positivamente para o componente;</p>
<p>3. Redução da força</p>	<p>Força de preensão manual mensurada por meio do dinamômetro.</p> <p>Pontuaram para esse componente os idosos no quintil mais baixo de distribuição na estratificado por sexo e quartil do Índice De Massa Corporal (IMC).</p> <p>Homens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Força ≤ 24,5 kg para IMC ≤ 24,36 kg/m²; • Força ≤ 25 kg para IMC 24,37 a 26,99 kg/m² ; • Força ≤ 26,5 kg para IMC 27,0 a 29,62 kg/m² ; • Força ≤ 30 kg para IMC > 29,62 kg/m². <p>Mulheres:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Força ≤ 14 kg para IMC ≤ 25,01 kg/m²; • Força ≤ 14 kg para IMC 25,02 a 28,39 kg/m²; • Força ≤ 15,5 kg para IMC 28,40 a 32,55 kg/m² ; • Força ≤ 16 kg para IMC > 30,55 kg/m²

<p>4. Redução da velocidade de marcha</p>	<p>Teste de caminhada de três metros, parte da <i>Short Physical Performance Battery (SPPB)</i> (PFEFFER et al., 1982).</p> <p>Pontuaram para esse componente os idosos que estiveram no maior quintil da distribuição, estratificados por sexo e pelo valor mediano da estatura.</p> <p>Homens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • > 5,0 segundos para altura ≤ 1,66 m • > 4,1 segundos para altura > 1,66 m <p>Mulheres:</p> <ul style="list-style-type: none"> • > 5,2 segundos para altura ≤ 1,52 m • > 4,7 segundos para altura > 1,52 m
<p>5. Baixo nível de atividade física</p>	<p>Versão curta (traduzida) do <i>International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)</i> (BENEDETTI, MAZO e BARROS, 2004; BENEDETTI et al., 2007), que avalia três tipos específicos de atividades: caminhada; de intensidade moderada e vigorosa; e de lazer, domésticas e/ou de trabalho nas quais é obtida uma estimativa do dispêndio calórico semanal (kcal).</p> <p>Pontuaram para esse componente os idosos no menor quintil de gasto calórico, estratificado por sexo.</p> <p>Homens: > 457,2 kcal</p> <p>Mulheres: > 413,6 kcal</p>

A presença de Síndrome Metabólica foi verificada de acordo com os critérios do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)*, a ferramenta mais utilizada para este diagnóstico (ALBERTI et al., 2009). Foram considerados portadores de Síndrome Metabólica os pacientes com 3 ou mais dos 5 critérios diagnósticos listados abaixo.

Quadro 2. Critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica. Fonte: adaptado da I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da Síndrome Metabólica (2005) e Alberti (2009).

Componentes da síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III	
Componentes	Níveis
1. Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal	<ul style="list-style-type: none"> • Homens: \geq 102 cm • Mulheres: \geq 88 cm
2. Triglicerídeos	<ul style="list-style-type: none"> • \geq 150 mg/dL ou • Em tratamento para hipertrigliceridemia
3. HDL Colesterol	<ul style="list-style-type: none"> • Homens: $>$ 40 mg/dL • Mulheres: $>$ 50 mg/dL
4. Pressão arterial	<ul style="list-style-type: none"> • Sistólica: \geq 130 mmHg (Milímetro de mercúrio) ou • Diastólica: \geq 85 mmHg ou • Em tratamento para hipertensão
5. Glicemia de jejum	<ul style="list-style-type: none"> • \geq 100 mg/dL ou • Em tratamento para Diabetes Mellitus

Quadro 3. Critérios diagnósticos de Alcoolismo de acordo com S-MAST-G. Fonte: adaptado de (USP, 2020).

Versão geriátrica do Teste Michigan Reduzido de Triagem Para Alcoolismo (S-MAST-G)
1. Quando fala com outras pessoas, o(a) sr(a). sempre subestima quanto bebe?
2. Depois de algumas doses, o(a) sr(a). às vezes não come ou é capaz de pular uma refeição porque não sente fome?

3. Tomar algumas doses ajuda a diminuir os seus tremores?
4. O álcool às vezes dificulta a lembrança de partes do dia ou da noite?
5. O(a) sr(a). usualmente toma uma bebida para relaxar ou acalmar os nervos?
6. O(a) sr(a). bebe para esquecer os seus problemas?
7. O(a) sr(a). alguma vez aumentou a bebida depois de ter uma perda na sua vida?
8. Alguma vez um médico ou enfermeira falou que estava preocupado com o seu hábito de beber?
9. Alguma vez o(a) sr(a). fez regras para administrar o seu hábito de beber?
10. Quando o(a) sr(a). se sente só, tomar uma bebida melhora?

O Tabagismo foi avaliado com base em dados autorreferidos de número de cigarros/charutos/cachimbos por dia; tempo de exposição ao fumo (anos), tempo de cessação do fumo (anos) e idade de início do hábito tabágico (anos).

A morbidade foi avaliada através da escala que vai de 0 a 14 pontos, quanto maior a pontuação maior

Foram considerados saudáveis os pacientes que não apresentavam declínio cognitivo, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares, doenças pulmonares crônicas e histórico de acidente vascular encefálico.

Para escolaridade foi utilizado o modo autorreferido por meio da pergunta “O(a) Sr.(a) foi à escola?” e “Qual a última série (e de que grau) da escola em que o Sr(a) obteve aprovação?”.

3.3 SEQUENCIAMENTO GENÉTICO

Para o sequenciamento total da amostra dos pacientes fora realizada a genotipagem do genoma completo de cada indivíduo com uma cobertura média de 34x, no Human Longevity Inc. (HLI, San Diego, Califórnia). Os métodos de sequenciamento e os pipelines de bioinformática foram publicados por Telenti et. al (2016) e o controle de qualidade de genótipos, variantes e marcadores de ancestralidade informativos seguiram Naslavsky, et al. (2017). As amostras sequenciadas foram utilizadas para criar o Arquivo Brasileiro Online de Mutações (ABraOM): um biobanco de DNA (NASLAVSKY et al. 2017).

Todos os dados genotípicos e alélicos sobre o *AdipoQ* foram retirados do ABraOM. Os genótipos foram analisados para verificar a associação do gene *ADIPOQ*, através dos polimorfismos dos SNPs rs17300539, rs266729, rs2241766, rs1501299 com o TNC.

3.4 CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA ANALISAR O TNC

Com a finalidade de investigar a condição neurocognitiva dos idosos participantes do Estudo SABE, utilizou-se uma versão modificada do Mini Exame do Estado Mental validado no Chile, por Icaza e Albala, em 1999 (FOLSTEINS et al., 1975). O MEEM é o teste mais utilizado em todo o mundo para identificar o declínio cognitivo pois fornece informações sobre dimensões cognitivas tais como memória, orientação, linguagem e cálculo.

Para comprovação da versão atualizada, que fora desenvolvida unicamente para o Estudo SABE aplicaram os dados coletados no Chile, em análise da OMS sobre "Demências Associadas à Idade". A partir dessa pesquisa, 2.318 pessoas acima de 60 anos foram analisadas com a versão atualizada e completa do MEEM. Para essa investigação o exame clínico foi utilizado como padrão ouro. Essa nova versão foi elaborada para eliminar ou minimizar possíveis efeitos da escolaridade agindo sobre os resultados do MEEM original. Na versão atualizada o ponto de corte de 12/13 foi estabelecido, o qual apresentou sensibilidade de

93,8% e 93,9%, sendo o declínio cognitivo apontado pela pontuação igual ou inferior a 12 (FILLENBAUM et al., 1988; O'CONNOR, POLLITT e TREASURE, 1991; HERZOG et al., 1997; BERTOLUCCI et al., 1994; HERRERA et al., 1998; SCAZUFCA et al., 2002).

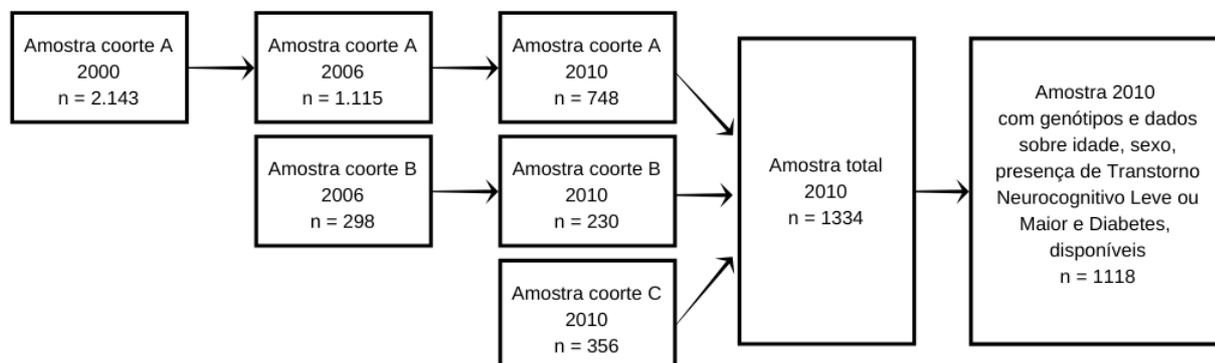
A pontuação que fora obtida no MEEM tornou-se critério, quando igual ou inferior a 12, para a aplicação subsequente do questionário *Pfeffer Functional Activities Questionnaire* - Questionário de Pfeffer para Atividades Funcionais (QPAF) (PFEFFER et al., 1982), o qual tem a finalidade de avaliar a autonomia funcional do indivíduo, no que se refere as suas Atividades de Vida Diária (AVD), ou seja se a deficiência cognitiva localizada limita a capacidade funcional desse paciente.

Em resumo, o ponto de corte empregado foi:

- Pontuação igual ou superior a 6: Indicativo de que o indivíduo necessita de ajuda para desenvolver as atividades diárias denominadas como instrumentais.
- Pontuação igual ou menor que 12 no MEEM, e 6 ou mais na QPAF: O indivíduo contará com auxílio de um assistente para a execução da entrevista.
- Pontuação igual ou superior a 13 pontos no MEEM e 5 pontos ou menos na QPAF: O indivíduo contará com auxílio de um assistente para responder o restante do questionário.

Alguns dos principais dados analisados para a amostra total do presente estudo apresentavam-se inconclusos, dessa forma, considerou-se: Idade: o fator fundamental de risco para o declínio cognitivo. Pontuação no Mini-Exame do Estado Mental: Utilizado na avaliação da presença ou ausência do Transtorno Neurocognitivo (TNC). Pontuação no Questionário de Pfeffer para Atividades Funcionais (QPAF): sobreposto aos pacientes que apresentaram a presença Transtorno Neurocognitivo para indicar os níveis de transtorno em Leve ou Maior. Sexo: Determina padrões de corte nas medidas antropométricas. Após a exclusão dos indivíduos com dados inconclusivos em determinados campos, a análise baseou-se em uma população multiétnica de 1.118 idosos acima de 60 anos, incluindo homens e mulheres,

nos quais foram avaliados parâmetros antropométricos e bioquímicos entre os quatro grupos (portadores de TNC e Obesidade; portadores de TNC sem Obesidade; portadores de Obesidade sem TNC; não portadores de Obesidade e TNC).



3.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados foram expressos em números absolutos e porcentagens para variáveis categóricas, e média \pm desvio padrão (DP), mediana e intervalo, para variáveis contínuas. O teste de Kolmogorov-Smirnov de uma amostra foi usado para testar a normalidade da distribuição. As diferenças entre os grupos foram avaliadas com o teste χ^2 para dados categóricos, e teste U de Mann-Whitney de Amostras Independentes, ou teste de Kruskal-Wallis para dados contínuos. As frequências alélicas foram determinadas por contagem de genes e os desvios do equilíbrio de Hardy-Weinberg foram verificados por meio de um teste χ^2 . Distribuições de alelos e genótipos entre os grupos foram avaliadas usando o teste χ^2 ou teste exato de Fisher. A associação entre os SNP e características clínicas foi verificada nos modelos dominante, recessivo, aditivo, de alélico. O nível de significância adotado foi $P > 0,05$. O software SPSS (versão 25.0.0.0) foi usado para estatísticas gerais.

As características antropométricas e clínicas foram comparadas entre os grupos, dentre eles: portadores de TNC, portadores de obesidade; e os que foram considerados saudáveis, ou seja, não tinham históricos de manifestações dos

fatores citados acima. Testes não paramétricos foram realizados para comparar todos os dados bioquímicos e antropométricos entre os grupos. Além disso, usamos tabelas de contingência e teste qui-quadrado como métodos apropriados para analisar as diferenças das frequências genótípicas e alélicas entre indivíduos com TNC e sem TNC, bem entre indivíduos portadores e não portadores de obesidade. A associação entre TNC e também com obesidade foi calculada usando um modelo de regressão logística ajustado para idade (inferior a 80 anos e igual ou superior a 80 anos) no SPSS (versão 22.0.0.0). Todos os valores de *P* apresentados são de significância exata para dois lados

4 Resultados

4.1 Análise geral da amostra

Foram incluídos no estudo 1118 idosos com mediana da idade de 72,92 anos (mínimo de 60,10 anos e máximo de 100,87) (Tabela 2). As tabelas 1 e 2 mostram características gerais dos participantes com e sem TNC.

A prevalência do TNC foi de 12,9% (144 pacientes). Os demais participantes (974) foram utilizados como controle, resultando na proporção de quase sete controles para cada caso. Dentre os que apresentaram TNC (caso), 33 apresentaram TNC Leve e 111 TNC Maior. No grupo caso a média de pontuação no MEEM foi 10 pontos menor que no grupo controle (Tabela 1). O diabetes mellitus nos indivíduos com o aumento da idade foi considerado um total de 24,1 % da amostra, sendo a maior prevalência da doença no grupo “com TNC” ($P=0,00$).

O número de critérios preenchidos para Síndrome de Fragilidade foi significativamente maior entre o grupo portador de TNC, assim como a carga de morbidade (Tabela 1). A escala de morbidade do grupo com TNC Maior foi, em média, 1 ponto superior a do grupo com ($P = 0,01$), ou seja, participantes com TNC maior tem carga de morbidade aumentada em um ponto em relação ao TNC leve.

Como esperado, o IMC foi outro fator importante. Em três classificações clínicas diferentes foram observadas diferenças estatísticas associadas ao TNC. Os grupos diferiram nas classificações da OMS ($P = 0,011$), Lipschitz ($P = 0,001$) e CDH ($P = 0,001$). Considerando as quatro classes da OMS percebemos que os grupos com maior diferença foram eutróficos e baixo peso. Nas classes divididas pelo Lipschitz os grupos que apresentaram diferença estatística foram o Sobrepeso e Baixo peso, já na classificação do CDH a diferença foi observada no grupo baixo peso apenas. Pacientes considerados como baixo peso, de acordo com a classificação do CDH, apresentaram 2,2 vezes mais chance de apresentar TNC que os demais ($P = 0.0002$).

A prevalência do TNC em idosos aumentou de acordo com a faixa etária, correspondendo a 3,4% entre 60 a 69 anos; 9,7% de 70 a 79 anos; e entre a população mais idosa, com 80 anos ou mais, houve um aumento de um terço da amostra (33,6%). Como observado na Tabela 2 as diferenças estatísticas mostram que, a partir dos 80 anos de idade, a chance de desenvolver TNC é 8 vezes maior comparada à população com idades inferiores ($P > 0.0001$). A probabilidade de desenvolvimento de TNC Maior é 3,5 vezes maior em relação ao TNC Leve entre os idosos com idade igual ou superior a 80 anos ($P = 0.0017$). Foi observado que a escolaridade também diferiu entre os grupos ($P > 0.0001$), sendo a distribuição do TNC inversamente proporcional ao número de anos completos de estudo. A média da escolaridade em anos no grupo caso foi de 2 anos e no grupo controle foi de 5 anos (Tabela 2).

Outros fatores foram associados ao TNC. Os idosos que sofreram AVE exibiram chances 7 vezes maiores de serem portadores de TNC em relação aos demais ($P > 0.0001$). Os eventos cardiovasculares também aumentaram as chances de apresentar TNC ($P = 0,046$), assim como as frequências para os critérios de Síndrome Metabólica ($P = 0,029$) cuja prevalência foi de 48,1% (Tabela 2). Apesar do grupo caso ter apresentado uma diferença na pressão arterial sistólica ($P = 0,029$) (Tabela 1), não foram observadas diferenças significativas para os fatores de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Embora a presença de Diabetes Mellitus não tenha apresentado diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 2), nas análises da idade dos pacientes e o diagnóstico da Diabetes Mellitus houve uma leve diferença estatística.

Por outro lado, em relação ao TNC, não foram observadas diferenças em relação a sexo, diabetes, HAS, Eventos cardiovasculares, câncer, doença pulmonar, síndrome metabólica, tabagismo e alcoolismo (Tabela 2).

Tabela 1: Características clínicas dos participantes do Estudo SABE de acordo com a presença de TNC

	Idosos Gerais		Com TNC		Sem TNC		P valor
	N	N %	Média	σ	média	σ	
Idade (anos)	1118	100,0%	82,29	9,43	71,54	8,61	0,00
Escolaridade (anos)	1109	99,2%	2	2	5	4	0,00
Pontuação no MEEM	1118	100,0%	7	4	17	2	0,00
DM: Evolução (anos)	252	22,5%	12	11	10	9	0,173
DM: Idade (anos)	269	24,1%	70	13	63	10	0,00
IMC 2010 (kg/m ²)	1036	92,7%	26,69	5,46	28,27	5,23	0,003
Circ. da cintura (cm)	1042	93,2%	92	12	95	12	0,024
PA Sistólica (mmHg)	1050	93,9%	144,50	23,99	140,15	22,30	0,029
PA Diastólica (mmHg)	1050	93,9%	77,98	12,16	79,91	12,02	0,132
Síndrome Metabólica	1039	92,9%	3	1	2	1	0,408
Nº de critérios de Fragilidade	1044	93,4%	2	1	1	1	0,000

Escala de morbidade 1118 100,00% 5 2 3 2 **0,000**

MEEM, QPAF, DM, IMC, PA, desvio-padrão, número de critério.

Tabela 2: Dados gerais da amostra na presença do Transtorno Neurocognitivo. Características qualitativas dos idosos.

Característica	Classificação	Idosos		Total	Com TNC		Sem TNC		P valor
		N	N%		N	N%	N	N%	
Sexo	Feminino	718	64,2%	118-100%	101	14,1%	617	85,9%	0,113
	Masculino	400	35,8%		43	10,8%	357	89,3	
Idade (anos)	> 80	838	75%	118-100%	50	6%	788	94%	0,000
	≥ 80	280	25%		94	33,6%	186	66,4%	
Idade (anos)	60 a 69	499	44,6%	118-100%	17	3,4%	482	96,6%	0,000
	70 a 79	339	30,3%		33	9,7%	306	90,3%	
	80 anos ou mais	280	25%		94	33,6%	186	66,4%	
Escolaridade (anos)	0-3 anos	427	38,5%	1109-100%	102	23,9%	325	76,1%	0,000
	4-7 anos	416	37,5%		29	7%	387	93%	
	8-14 anos	202	18,2%		6	3%	196	97%	
	≥ 15 anos	64	5,8%		0	0%	64	100%	
	Maior	111	77,1%		111	77,1%	0	0%	-

Gravidade do TNC	Leve	33	22,9%	144-12,9%	33	22,9%	0	0%	
	Sem TNC	974	87,1%		0	0%	974	87,1%	
Status cognitivo	TNC leve	33	3%	118-100%	33	3%	0	0%	0,000
	TNC maior	111	9,9%		111	9,9%	0	0%	
	Saudável	225	61%		225	61%	0	0%	
Saudáveis	TNC leve	33	8,9%	369-33%	33	8,9%	0	0%	0,000
	TNC maior	111	30,1%		111	30,1%	0	0%	
DM	Não	845	75,6%	118-100%	102	12,1%	743	87,9%	0,155
	Sim	273	24,4%		42	15,4%	231	84,6%	
Obesidade (IMC \geq 30 Kg/m ²)	Não	714	68,9%	1036-92,7%	85	11,9%	629	88,1%	0,355
	Sim	322	31,1%		32	9,9%	290	90,1%	
	Baixo peso	17	1,6%		5	29,4%	12	70,6%	
IMC (OMS)	Eutrofia	270	26,1%	1036-92,7%	40	14,8%	230	85,2%	0,011
	Sobrepeso	427	41,2%		40	9,4%	387	90,6%	
	Obesidade	322	31,1%		32	9,9%	290	90,1%	
	Baixo peso	102	9,8%		22	21,6%	80	78,4%	
IMC (Lipschitz)	Peso adequado	370	35,7%	1036-92,7%	44	11,9%	326	88,1%	0,001
	Sobrepeso	564	54,4%		51	9,0%	513	91%	
IMC (CDH)	Baixo peso	203	18,2%	1036-92,7%	38	18,7%	165	81,3%	0,001

	Peso adequado	407	36,4%		40	9,8%	367	90,2%	
	Sobrepeso	426	38,1%		39	9,2%	387	90,8%	
AVE	Não	1027	91,9%	1118-100%	104	10,1%	923	89,9%	0,000
	Sim	91	8,1%		40	44%	51	56%	
HAS	Não	356	31,9%	1117-99,9%	38	10,7%	318	89,3%	0,130
	Sim	761	68,1%		106	13,9%	655	86,1%	
Eventos cardiovasculares	Não	847	75,9%	1116-100%	99	11,7%	748	88,3%	0,046
	Sim	269	24,1%		44	16,4%	225	83,6	
Câncer	Não	1039	92,9%	1118-100%	130	12,5%	909	87,5	0,183
	Sim	79	7,1%		14	17,7%	65	82,3	
Doença pulmonar crônica	Não	1011	90,4%	1118-100%	134	13,3%	877	86,7	0,251
	Sim	107	9,6%		10	9,3%	97	90,7	
Tabagismo	Não	799	71,5%	1118-100%	108	13,5%	691	86,5	0,314
	Sim	319	28,5%		36	11,3%	283	88,7	
Síndrome metabólica	Não	565	51,9%	1088-97,3%	67	11,9%	498	88,1	0,448
	Sim	523	48,1%		70	13,4%	453	86,6	
Avaliação de fragilidade	Robusto	405	38,8%		13	3,2%	392	96,8%	0,000
	Pré-frágil	529	50,7%	1044-93,4%	67	12,7%	462	87,3%	

Frágil	110	10,5%	43	39,1%	67	60,9%
--------	-----	-------	----	-------	----	-------

Na avaliação dos critérios de Síndrome de Fragilidade, o único critério diagnóstico que não diferiu entre os grupos foi o de perda de peso involuntária (Tabela 3). Os pacientes com reduzida atividade física apresentaram 3 vezes mais chance de serem portadores de TNC ($P > 0,0001$). Dentre os que apresentaram reduzida preensão palmar a chance de TNC foi 7 vezes maior ($P > 0,0001$). A chance de TNC entre os idosos com limitação da velocidade de deslocamento foi 4,6 vezes maior ($P > 0,0001$). Dentre os que tinham fadiga a chance de TNC foi aproximadamente 2 vezes maior ($P = 0,007$).

Se comparados os critérios de S. de Fragilidade entre os grupos com TNC Maior e Leve podemos notar que o status cognitivo é fortemente associado à fragilidade (Tabela 1). Os pacientes com atividade física reduzida apresentaram 3,8 vezes mais chance de serem portadores de TNC Maior ($P = 0,0016$). Dentre os que apresentaram reduzida preensão palmar a chance de TNC Maior foi 3,2 vezes maior ($P = 0,005$). A chance de TNC Maior entre os idosos com limitação da velocidade de deslocamento foi 4,3 vezes maior ($P > 0,0008$). Não foi possível avaliar a perda de peso voluntária já que no grupo portador de TNC Maior apenas 2 pacientes foram positivos para este critério.

Tabela 3: Critérios diagnósticos da Síndrome da fragilidade de acordo com a presença do Transtorno Neurocognitivo.

Característica	Classificação	Idosos Gerais		Total	Com TNC		Sem TNC	P valor	TNC maior		TNC leve		P valor
		N	N%		N	N%			N	N%	N	N%	
<hr/>													

	Robusto	405	38,8%		13	3,2%	392	96,8%		5	38,5%	8	61,5%	
Avaliação de														0,001*
fragilidade	Pré frágil	529	50,7%	1044-93,4%	67	12,7%	462	87,3%	0,000*	48	71,6%	19	28,8%	
	Frágil	110	10,5%		43	39,1%	67	60,9		38	88,4%	5	11,6%	
Atividade	Não	659	63,3%		48	7,3%	611	92,7%		28	58,3%	20	41,7%	
física	Sim	385	36,9%	1044-93,4%	75	19,5%	310	80,5%	0,000*	63	84,0%	12	16,0%	0,002*
reduzida														
Pressão	Não	778	74,5%		44	5,7%	734	94,3%		26	59,1%	18	40,9%	
palmar	Sim	266	25,5%	1044-93,4%	79	29,7%	187	70,3%	0,000*	65	82,3%	14	17,7%	0,005*
reduzida														
Velocidade	Não	794	76,1%		57	7,2%	737	92,8%		34	59,6%	23	40,4%	
de	Sim	250	23,9%	1044-93,4%	66	26,4%	184	73,6%	0,000*	57	88,4	9	13,6%	0,001*
deslocamento														
reduzida														
Perda de	Não	989	94,7%		112	11,3%	877	88,7%		82	73,2%	30	26,8%	
peso	Sim	55	5,3%	1044-93,4%	11	20,0%	44	80,0%	0,052	9	81,1%	2	18,2%	-
involuntária														
Fadiga	Não	931	89,2%		101	11,8%	830	89,2%		74	73,3	27	26,7%	
	Sim	113	10,8%	1044-93,4%	22	19,5%	91	80,5%	0,007*	17	77,3%	5	22,7%	0,698

4.1 Análises genéticas

A amostra está em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($P = 0,726971$). As distribuições alélicas e genotípicas da população total podem ser observadas nas Tabelas 4 e 5. Nenhum dos quatro polimorfismos foi associado ao TNC.

Tabela 4: Genótipos, frequências alélicas e modelos genéticos para os polimorfismos 113910G>A (rs17300539) e 11377C>G (rs266729) de acordo com TNC em idosos.

113910G>A					11377C>G						
Classificação	Sem TNC		Com TNC		P valor	Classificação	Sem TNC		Com TNC		P valor
	N	N%	N	N%			N	N%	N	N%	
Genótipo					Genótipo						
GG	822	73,5%	122	10,9%	0,467	CC	583	52,1%	85	7,6%	0,939
GA	142	12,7%	22	2,0%		CG	337	30,1%	50	4,5%	
AA	10	0,9%	0	0,0%		GG	54	4,8%	9	0,8%	
Frequências					Frequências						
G	961	86%	133	12%		C	917	82%	134	12%	
A	157	14%	21	0,019%		G	380	35%	56	5%	
Modelo Dominante					Modelo Dominante						
GG	822	73,5%	122	110,9%	0,919	CC	583	52,1%	85	7,6%	0,850
AA+GA	152	13,6%	22	2,0%		CG+GG	391	35,0%	59	5,3%	
Modelo Recessivo					Modelo Recessivo						

GA+GG	964	86,2%	144	12,9%	0,222	CG+CC	920	82,3%	135	12,1%	0,732
AA	10	0,9%	0	0,0%		GG	54	4,8%	9	0,8%	
9	0,8%										

Tabela 5: Genótipos, frequências alélicas e modelos genéticos para os polimorfismos 45T>G (rs2241766) e 276G>T (rs1501299) de acordo com o TNC em idosos.

45T>G						276G>T					
Classificação	Sem TNC		Com TNC		P valor	Classificação	Sem TNC		Com TNC		P valor
	N	N%	N	N%			N	N%	N	N%	
Genótipo						Genótipo					
TT	719	64,3%	99	8,9%	0,347	GG	456	40,8%	69	6,2%	0,790
TG	237	21,1%	43	3,8%		GT	419	37,5%	63	5,6%	
GG	18	1,6%	2	0,2%		TT	99	8,9%	12	1,1%	
Frequências						Frequências					
T	950	85%	134	12%		T	872	78%	123	11%	
G	246	22%	44	0,4%		G	514	46%	6	0,6%	
Modelo Dominante						Modelo Dominante					
TT	719	64,3%	99	8,9%	0,290	GG	456	40,8%	69	6,2%	0,805
TG+GG	255	22,8%	45	4,0%		TT+TG	518	46,3%	75	6,7%	
Modelo Recessivo						Modelo Recessivo					
TG+TT	956	87,1%	142	12,7%	0,698	TT+TG	875	78,3%	132	11,8%	0,493
GG	18	1,6%	2	0,2%		TT	99	8,9%	12	1,1%	

Na análise dos dados, foi inferido um quadro de TNC mais rigoroso com o aumento da idade. Considerando os níveis de escolaridade, os idosos com mais idade e com poucos anos de instrução educativa estavam mais sujeitos a desenvolver o TNC.

Tabela 6: Modelos genéticos para os polimorfismos 113910G>A (rs17300539) e 11377C>G (rs266729) e TNC de acordo com a idade.

113910G>A										11377C>G											
Transtorno Neurocognitivo										Transtorno Neurocognitivo											
Idade (anos)										Idade (anos)											
Não >80 anos				P value		Sim >80 anos				P valor	Não >80 anos				P valor		Sim >80 anos				P valor
N	N%	N	N%	N	N%	N	N%	N	N%		N	N%	N	N%	N	N%	N	N%			
Aditivo										Aditivo											
GG	662	68,0%	160	16,4%	0,288	42	29,2%	80	55,6%	0,861	CC	484	49,7%	99	10,2%	0,114	36	25,0%	49	34,0%	0,069
GA	116	11,9%	26	2,7%		8	5,6%	14	9,7%		CG	261	26,8%	76	7,8%		12	8,3%	38	26,4%	
AA	10	1,0%	0	0,0%		0	0,0%	0	0,0%		GG	43	4,4%	11	1,1%		2	1,4%	7	4,9%	
Dominante										Dominante											
GG	662	68,0%	160	16,4%	0,497	42	29,2%	80	9,7%	0,861	CC	484	49,7%	99	10,2%	0,040	36	25,0%	49	34,0%	0,021
AA+GA	126	12,9%	26	2,7%		8	5,6%	14	65,3%		GG+CG	304	31,2%	87	8,9%		14	9,7%	45	31,3%	
Recessivo										Recessivo											
GA+GG	778	79,9%	186	19,1%	0,123	50	34,7%	94	65,3%	-	CG+CC	745	76,5%	175	1,1%	0,806	48	33,3%	87	60,4%	0,416
AA	10	1,0%	0	0,0%		0	0,0%	0	0,0%		GG+CG	43	4,4%	11	18,0%		2	1,4%	7	4,9%	

Tabela 7: Modelos genéticos para os polimorfismos 45T>G (rs2241766) e 276G>T (rs1501299) e TNC de acordo com a idade.

45T>G										276G>T											
Transtorno Neurocognitivo										Transtorno Neurocognitivo											
Idade (anos)										Idade (anos)											
Não				P valor	Sim				P valor	Não				P valor	Sim				P valor		
>80 anos		≥80 anos			>80 anos		≥80 anos			>80 anos		≥80 anos			>80 anos		≥80 anos				
N	N%	N	N%	N	N%	N	N%	N	N%	N	N%	N	N%	N	N%	N	N%	N	N%		
Aditivo										Aditivo											
TT	589	60,5%	130	13,3%	0,178	31	21,%	68	47,2%	0,432	GG	366	37,6%	90	9,2%	0,053	22	15,3%	47	32,6%	0,477
TG	187	19,25	50	5,1%		18	12,5%	25	17,4%		TG	333	34,2%	86	8,8%		22	15,3%	41	28,5%	
GG	12	1,2%	6	0,6%		1	0,7%	1	0,7%		TT	89	9,1%	10	1,0%		6	4,2%	6	4,2%	
Dominante										Dominante											
TT	589	60,5%	130	13,3%	0,176	31	21,5%	68	47,2%	0,202	GG	366	37,6%	90	9,2%	0,633	22	15,3%	47	32,6%	0,493
TG+GG	199	20,4%	56	5,7%		19	13,2%	26	18,1%		TT+TG	422	43,3%	96	9,9%		28	19,4%	47	32,6%	
Recessivo										Recessivo											
TG+TT	776	79,7%	180	18,5%	0,121 ^a	49	34,0%	93	64,6%	0,648	TG+GG	699	71,8%	176	18,1%	0,016*	44	30,6%	88	61,1%	0,246
GG	12	1,2%	6	0,6%		1	0,7%	1	0,7%		TT	89	9,1%	10	1,0%		6	4,2%	6	4,2%	

Se comparados aos grupos de obesidade sem interferência da idade, as associações do gene *ADIPOQ* foram mais significativas quando sujeita a idade, o que mostra uma influência da idade na associação da ADPN com o TNC.

Tabela 8: Genótipos e modelos genéticos para polimorfismos 113910G>A (rs17300539) e 11377C>G (rs266729) associação da obesidade sujeita a idade em idosos.

	113910G>A						11377C>G						
	Idade						Idade						
	> 80 anos			≥ 80 anos			> 80 anos			≥ 80 anos			
	Obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m ²)		P value	Obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m ²)		P valor	Obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m ²)		P valor	Obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m ²)		P valor	
Não	Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não		Sim			
N	N		N	N		N	N		N	N			
Genótipo							Genótipo						
GG	432	232	0,586	172	38	0,045	CC	319	168	0,493	98	36	0,007
GA	80	36		25	12		CG	165	92		82	14	
AA	5	4		0	0		CG	33	12		17	0	
Modelo							Modelo						
Dominante			0,526			0,045	Dominante			0,986			0,005
GG	432	232		172	38		CC	319	168		98	36	
AA+GA	185	40		25	12		GG+CG	198	104		99	14	
Modelo							Modelo						
Recessivo			0,527			-	Recessivo			0,256			0,031
GA+GG	512	268		197	50		CG+CC	484	260		180	50	
AA	5	4		0	0		GG	33	12		17	0	

Tabela 9: Genótipos e modelos genéticos para polimorfismos 45T>G (rs2241766) e 276G>T (rs1501299) prospecção da obesidade sujeita a idade em idosos do Brasil.

	45T>G						276G>T						
	Idade						Idade						
	> 80 anos			≥ 80 anos			> 80 anos			≥ 80 anos			
	Obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m ²)		P valor	Obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m ²)		P valor	Obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m ²)		P value	Obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m ²)		P valor	
Não	Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não		Sim			
N	N		N	N		N	N		N	N			
Genótipo							Genótipo						
TT	374	201	0,271	141	35	0,539	GG	241	124	0,538	96	23	0,094
TG	135	57		53	13		TG	223	113		93	21	
GG	8	5		3	2		TT	53	35		8	6	
Modelo							Modelo						
Dominante			0,139			0,826	Dominante			0,783			0,730
TT	374	210		141	50		GG	241	124		96	23	
TG+GG	143	62		56	35		TT+TG	276	148		101	27	
Modelo							Modelo						
Recessivo			0,760			0,267	Recessivo			0,267			0,030
TG+TT	509	267		194	48		TG+GG	464	237		189	44	
GG	8	5		3	2		TT	53	35		8	6	

Tabela 10: Dados Bioquímicos e modelos genéticos para o polimorfismo 113910G>A (rs17300539).

ADIPOQ rs17300539

73

	Aditivo		Dominante					Recessivo									
	GG		GA		AA		P value	GG		AA+GA		P value	GA+GG		AA		P value
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão		Média	Desvio padrão	Media	Desvio padrão		Media	Desvio padrão	Media	Desvio padrão	
Glicemia em jejum (mg/dL)	98	37	98	34	95	24	0,957	98	37	98	33	0,829	98	37	95	24	0,880
Hemoglobina glicada(%)	6,12	1,12	6,09	1,08	6,01	0,78	0,973	6,12	1,12	6,09	1,07	0,980	6,11	1,11	6,01	0,78	0,817
Colesterol total (mg/dL)	204	42	206	39	234	30	0,041	204	42	207	39	0,311	204	41	234	30	0,013
Triglicerídeos (mg/dL)	138	93	129	52	175	77	0,095	138	93	131	55	0,434	136	88	175	77	0,032
LDL (mg/dL)	128	35	131	34	146	24	0,080	128	35	132	34	0,170	128	35	146	24	0,042
HDL (mg/dL)	49	15	50	13	54	14	0,435	49	15	50	13	0,406	49	14	54	14	0,251
Eritrócitos (células/mm ³)	4,75	0,51	4,76	0,46	4,99	0,41	0,334	4,75	0,51	4,77	0,46	0,988	4,75	0,50	4,99	0,41	0,147
Hemoglobina (g/dL)	14,09	1,42	14,02	1,44	14,84	1,26	0,326	14,09	1,42	14,06	1,44	0,709	14,08	1,42	14,84	1,26	0,181
Hematócrito (%)	43	4	43	4	45	3	0,180	43	4	43	4	0,876	43	4	45	3	0,066
RDW (%)	14,00	1,21	14,04	1,05	13,94	1,33	0,562	14,00	1,21	14,03	1,06	0,478	14,01	1,19	13,94	1,33	0,524
Leucócitos (células/mm ³)	66,24	1940	6628	1754	7320	1479	0,309	6624	1940	6668	1743	0,528	6625	1913	7320	1479	0,133
Plaquetas (células/mm ³)	244043	68161	240598	62368	213100	28804	0,224	244043	68161	239017	612331	0,485	243531	67315	213100	28804	0,090

Ferro sérico (mg/dL)	88	31	90	33	105	22	0,90	88	31	90	32	0,378	88	31	105	22	0,031
Ferritina (ng/dL)	186,20	173,88	199,96	252,71	358,80	367,16	0,542	186,20	173,88	209,53	262,26	0,946	188,23	187,23	358,80	367,16	0,288
Uremia (mg/dL)	40	14	40	16	38	16	0,715	40	14	40	16	0,990	40	14	38	16	0,423
Creatinemia (mg/dL)	0,96	0,35	1,00	0,59	0,91	0,13	0,955	0,96	0,35	0,00	0,58	0,767	0,97	0,39	0,91	0,13	0,995
Albuminemia (mg/dL)	3,86	0,31	3,86	0,36	3,91	0,17	0,911	3,86	0,31	3,86	0,35	0,903	3,86	0,32	3,91	0,17	0,667
Uricemia (mg/dL)	5,19	1,51	5,04	1,35	5,36	1,23	0,466	5,19	1,51	5,06	1,34	0,370	5,17	1,49	5,36	1,23	0,523
Proteína c reativada (mg/L)	4,80	9,25	4,40	6,73	2,27	1,71	0,849	4,80	9,25	4,28	6,58	0,884	4,74	8,94	2,27	1,71	0,567
TSH (um/L)	3,27	4,27	3,20	2,85	2,54	0,49	0,583	3,37	4,27	3,16	2,77	0,326	3,26	4,10	2,54	0,49	0,590
T4L (ng/dL)	1,14	0,41	1,12	0,20	1,06	0,18	0,703	1,14	0,41	1,12	0,20	0,840	1,14	0,38	1,06	0,18	0,401
Glicossúria (mg/100mL)	37	156	37	160	125	354	0,844	37	156	43	176	0,566	37	156	125	354	0,825
Cetonúria (mmol)	0,13	0,34	0,10	0,24	0,12	0,35	0,808	0,13	0,34	0,10	0,24	0,627	0,13	0,33	0,13	0,35	0,806
Creatinúria (mg/dL)	116,86	79,13	107,82	62,24	95,75	73,14	0,770	116,86	79,13	107,17	62,55	0,597	115,58	77,00	95,75	73,14	0,551
Proteinúria (g/24h)	0,09	0,35	0,13	0,50	0,03	0,02	0,977	0,09	0,35	0,12	0,48	0,985	0,10	0,37	0,03	0,02	0,836

Para o SNP 113910G>A os dados bioquímicos revelaram associação significativa da dislipidemia com os modelos apresentados, sendo relevante os aumentos das médias de Colesterol total, triglicerídeos e LDL nos genótipos AA. Para o modelo recessivo, em

especial, os níveis de ambos os fatores foram mais elevados em indivíduos com genótipo AA nos diagnósticos Colesterol total ($P=0,013$), Triglicerídeos ($P=0,032$), LDL ($P=0,042$) e Ferro sérico ($P=0,031$).

Tabela 11: Dados Bioquímicos e modelos genéticos para o polimorfismo 11377C>G (rs266729)

ADIPOQ rs266729																	76
	Aditivo						P value	Dominante				P value	Recessivo				P value
	CC		CG		GG			CC		GG+CG			CG+CC		GG		
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão		Média	Desvio padrão	Media	Desvio padrão		Media	Desvio padrão	Media	Desvio padrão	
Glicemia em jejum (mg/dL)	98	34	100	42	93	30	0,477	98	34	99	41	0,786	99	37	93	30	0,225
Hemoglobina glicada (%)	6,11	1,10	6,14	1,15	5,98	0,96	0,366	6,11	1,10	6,12	1,13	0,625	6,12	1,12	5,98	0,96	0,262
Colesterol total (mg/dL)	203	42	206	40	212	43	0,089	203	42	207	40	0,052	204	41	212	43	0,119
Triglicerídeos (mg/dL)	134	83	140	91	144	121	0,390	134	83	141	96	0,181	136	86	144	121	0,921
LDL (mg/dL)	127	35	129	35	133	35	0,213	127	35	130	35	0,126	128	35	133	35	0,198
HDL (mg/dL)	49	14	50	15	50	14	0,866	49	14	50	14	0,842	49	14	50	14	0,592
Eritrócitos (células/mm ³)	4,76	0,50	4,74	0,50	4,76	0,42	0,984	4,76	0,50	4,74	0,49	0,996	4,75	0,50	4,76	0,42	0,864
Hemoglobina (g/dL)	14,12	1,42	14,00	1,45	14,20	1,27	0,414	14,12	1,42	14,03	1,42	0,456	14,08	1,43	14,20	1,27	0,409
Hematócrito (%)	43	4	43	4	43	4	0,427	43	4	43	4	0,600	43	4	43	4	0,324
RDW (%)	14,00	1,16	14,09	1,23	12,58	1,15	0,000	14,00	1,16	14,01	1,23	0,828	14,03	1,19	13,58	1,15	0,000
Leucócitos (células/mm ³)	6699	1953	6552	1840	6397	1853	0,222	6699	1953	6530	1841	0,187	6645	1913	6397	1853	9,142
Plaquetas (células/mm ³)	243514	69657	242831	61386	243145	74260	0,965	243514	69657	242875	632335	0,846	243264	6671831	143145	774260	0,16

Ferro sérico (mg/dL)	89	31	87	32	85	31	0,606	89	31	87	32	0,320	88	31	85	31	0,684
Ferritina (ng/dL)	193,80	209,18	186,68	164,86	166,95	105,75	0,891	193,80	209,18	183,82	157,71	0,633	191,22	194,26	166,95	105,75	0,932
Uremia (mg/dL)	40	14	41	15	39	11	0,832	40	14	41	15	0,753	40	15	39	11	0,689
Creatinemia (mg/dL)	0,98	0,44	0,96	0,30	0,90	0,25	0,191	0,98	0,44	0,95	0,29	0,871	0,97	0,40	0,90	0,25	0,076
Albuminemia (mg/dL)	3,87	0,32	3,84	0,32	3,92	0,31	0,157	3,87	0,32	3,85	0,32	0,398	3,86	0,32	3,92	0,31	0,163
Uricemia (mg/dL)	5,20	1,50	5,14	1,49	5,03	1,32	0,648	5,20	1,50	5,13	1,47	0,354	5,18	1,49	5,03	1,32	0,849
Proteína c reativada (mg/L)	4,85	9,53	4,27	7,58	6,05	9,33	0,925	4,85	9,53	4,52	7,82	0,820	4,64	8,88	6,05	9,33	0,812
TSH (um/L)	3,17	3,94	3,42	4,53	3,22	2,33	0,360	3,17	3,94	3,39	4,28	0,832	3,26	4,16	3,22	2,33	0,158
T4L (ng/dL)	1,13	0,25	1,15	0,56	1,10	0,18	0,616	1,13	0,25	1,14	0,52	0,834	1,14	0,39	1,10	0,18	0,327
Glicossúria (mg/100mL)	37	158	39	168	27	99	0,908	37	158	38	160	0,690	38	162	27	99	0,952
Cetonúria (mmol)	0,12	0,33	0,14	0,33	0,11	0,27	0,579	0,12	0,33	0,13	0,32	0,375	0,13	0,33	0,11	0,27	0,793
Creatinúria (mg/dL)	115,00	76,74	116,14	74,20	115,47	94,64	0,573	115,00	76,74	116,04	77,36	0,970	115,42	75,77	115,47	94,64	0,320
Proteinúria (g/24h)	0,09	0,41	0,10	0,32	0,09	0,20	0,137	0,09	0,41	0,10	0,31	0,073	0,10	0,38	0,09	0,20	0,781

O Colesterol total para o SNP 11377C>G apresentou-se significativo no modelo dominante ($p=0,052$) embora as médias dos outros modelos apresentassem as mesmas sequências, sendo os alelos GG, exibiram predisposição dislipidêmica.

O índice de anisocitose de hemácias RDW ($P= 0,000$), referente aos diferentes tamanhos das hemácias, foi associado nos modelos aditivo e recessivo ($p= 0,000$) uma predisposição indicativa precoce da anemia. Para essa variável as médias indicam uma crescente nos alelos CG, sendo o GG aparentemente fator protetor para esse quadro.

Da mesma forma as disfunções renais e alterações proteicas na urina mostraram CG como um possível fator de risco nas quantidades de Proteinúria ($p= 0,073$) e Creatinemia ($p= 0,076$).

Tabela 12: Dados Bioquímicos e modelos genéticos para o polimorfismo 45T>G (rs2241766)

	ADIPOQ rs2241766																
	Aditivo						Dominante						Recessivo				
	TT		TG		GG		P value	TT		TG+GG		P value	TG+TT		GG		P value
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão		Média	Desvio padrão	Media	Desvio padrão		Media	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Glicemia em jejum (mg/dL)	98	37	100	38	96	20	0,689	98	37	100	37	0,453	98	37	96	20	0,563
Hemoglobina glicada (%)	6,09	1,07	6,18	1,22	6,21	1,18	0,496	6,09	1,07	6,19	1,22	0,252	6,11	1,11	6,21	1,18	0,598
Colesterol total (mg/dL)	206	41	203	43	184	27	0,030	206	41	201	43	0,105	205	42	184	27	0,016
Triglicerídeos (mg/dL)	138	94	133	72	122	63	0,641	138	94	133	72	0,594	137	89	122	63	0,381
LDL (mg/dL)	129	35	127	36	110	26	0,061	129	35	126	35	0,229	129	35	110	26	0,25
HDL (mg/dL)	50	14	49	14	49	12	0,909	50	14	49	14	0,753	50	14	49	12	0,821
Eritrócitos (células/mm ³)	4,76	0,50	4,72	0,50	4,75	0,54	0,492	4,76	0,50	4,72	0,50	0,234	4,75	0,50	4,75	0,54	0,765
Hemoglobina (g/dL)	14,10	1,42	14,01	1,40	14,28	1,75	0,507	14,10	1,42	14,02	1,42	0,347	14,08	1,42	14,28	1,75	0,638
Hematócrito (%)	43	4	43	4	44	4	0,699	43	4	43	4	0,472	43	4	44	4	0,780
RDW (%)	14,02	1,27	13,97	0,93	14,09	1,24	0,817	14,02	1,27	13,98	0,95	0,547	14,00	1,19	14,09	1,24	0,747
Leucócitos (células/mm ³)	6576	1869	6796	2027	6549	1798	0,238	6576	1869	6781	2012	0,95	6632	1912	6549	1798	0,940
Plaquetas (células/mm ³)	244187	68222	241568	64496	228211	57439	0,631	244187	68222	140717	64065	0,799	243519	677272	228211	57439	0,338

Ferro sérico (mg/dL)	89	31	87	32	84	32	0,509	89	31	87	32	0,248	88	31	85	32	0,712
Ferritina (ng/dL)	188,85	194,26	193,90	180,81	173,86	156,05	0,754	188,85	194,26	192,54	179,07	0,603	190,11	190,93	173,86	156,05	0,680
Uremia (mg/dL)	40	15	39	13	44	16	0,431	40	15	40	14	0,525	40	14	44	16	0,334
Creatinemia (mg/dL)	0,97	0,43	0,95	0,26	0,99	0,26	0,754	0,97	0,43	0,95	0,26	0,996	0,97	0,39	0,99	0,26	0,461
Albuminemia (mg/dL)	3,86	0,32	3,87	0,32	3,91	0,30	0,850	3,86	0,32	3,87	0,32	0,637	3,86	0,32	3,91	0,30	0,681
Uricemia (mg/dL)	5,20	1,47	5,10	1,51	4,97	1,74	0,391	5,20	1,47	5,09	1,52	0,200	5,17	1,48	4,97	1,74	0,459
Proteína c reativa (mg/L)	4,80	9,65	4,67	6,46	1,82	1,88	0,049	4,80	9,65	4,50	6,32	0,870	4,77	8,89	1,82	1,88	0,018
TSH (um/L)	3,21	4,20	3,33	3,65	4,22	4,66	0,554	3,21	4,20	3,38	3,71	0,447	3,24	4,07	4,22	4,66	0,358
T4L (ng/dL)	1,14	0,43	1,13	0,22	1,06	15	0,502	1,14	0,43	1,12	0,22	0,907	1,14	0,39	1,06	0,15	0,243
Glicossúria (mg/100mL)	38	160	39	161	0	0,00	0,504	38	160	37	157	0,606	38	160	0	0	0,261
Cetonúria (mmol)	0,13	0,33	0,12	0,33	0,00	0,00	0,311	0,13	0,33	0,12	0,32	0,428	0,13	0,33	0,00	0,00	0,153
Creatinúria (mg/dL)	113,03	75,28	122,35	82,10	124,38	72,26	0,354	113,03	75,28	122,46	81,44	0,153	115,30	77,04	124,38	72,26	0,640
Proteinúria (g/24h)	0,09	0,33	0,12	0,48	0,05	0,05	0,291	0,09	0,33	0,12	0,46	0,566	0,10	0,37	0,05	0,05	0,185

Os testes revelaram que em alguns fatores, tais como Colesterol total e LDL, presentes no SNP 45T>G tiveram maior disposição aos processos inflamatórios. As médias dos modelos observados apresentaram uma distribuição anormal entre os alelos. Para Colesterol total e LDL as médias são mais aparentes nos alelos TT e TG. No modelo recessivo as probabilidades de riscos para o

Colesterol total são mais evidentes quando ligadas aos alelos TT + TG ($P=0,016$), enquanto o GG se torna um possível fator protetivo para esses quadros inflamatórios. Dessa mesma forma a proteína C reativa, que é indicativa de processos inflamatórios, apresentou uma relação com o SNP 45T>G que pode ser um indicativo aos níveis de dislipidemia ($p=0,018$).

Tabela 13: Dados Bioquímicos e modelos genéticos para o polimorfismo 276G>T (rs1501299)

ADIPOQ rs1501299																	82
	Aditivo						P value	Dominante				P value	Recessivo				P value
	GG		TG		TT			GG		TT+TG			TT+GG		TT		
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão		Média	Desvio padrão	Media	Desvio padrão		Media	Desvio padrão	Media	Desvio padrão	
Glicemia em jejum (mg/dL)	99	37	98	38	99	32	0,833	99	37	98	37	0,834	98	37	99	32	0,545
Hemoglobina glicada (%)	6,14	1,13	6,09	1,11	6,08	1,00	0,769	6,14	1,13	6,09	1,09	0,471	6,11	1,12	6,08	1,00	0,757
Colesterol total (mg/dL)	206	43	203	40	208	36	0,262	206	43	204	40	0,417	204	42	208	36	0,273
Triglicerídeos (mg/dL)	142	95	131	85	135	65	0,117	142	95	132	82	0,142	137	91	135	65	0,353
LDL (mg/dL)	129	36	127	35	130	32	0,563	129	36	128	34	0,466	128	36	130	32	0,605
HDL (mg/dL)	49	15	50	13	51	17	0,327	49	15	50	14	0,152	49	14	51	17	0,396
Eritrócitos (células/mm ³)	4,72	0,49	7,77	0,50	4,82	0,53	0,092	4,72	0,49	4,78	0,50	0,044	4,74	0,50	4,82	0,53	0,149
Hemoglobina (g/dL)	13,96	1,41	14,19	1,41	14,21	1,45	0,025	13,96	1,41	14,19	1,42	0,007	14,07	1,42	14,21	1,45	0,292
Hematócrito (%)	43	4	43	4	44	4	0,050	43	4	43	4	0,022	43	4	44	4	0,129
RDW (%)	14,04	1,28	13,95	1,05	14,10	1,33	0,412	14,04	1,28	13,98	1,11	0,670	14,00	1,18	14,10	1,33	0,287
Leucócitos (células/mm ³)	6553	1825	6699	1989	6705	1953	0,711	6553	1825	6700	1980	0,409	6623	1906	6705	1953	0,823
Plaquetas (células/mm ³)	243654	67783	245265	67354	232712	624558	0,200	243654	67783	242907	66592	0,679	244426	67549	232712	62458	0,074

Ferro sérico (mg/dL)	86	29	89	33	93	33	0,157	86	29	90	33	0,112	88	31	93	33	0,128
Ferritina (ng/dL)	184,98	152,82	193,18	204,29	197,72	269,09	0,649	184,98	152,82	194,04	217,87	0,556	188,92	179,40	197,72	269,09	0,385
Uremia (mg/dL)	40	15	40	15	41	13	0,255	40	15	40	14	0,490	40	15	41	13	0,100
Creatinemia (mg/dL)	0,95	0,27	0,98	0,43	1,02	0,63	0,540	0,95	0,27	0,99	0,47	0,423	0,96	0,35	1,02	0,63	0,327
Albuminemia (mg/dL)	3,86	0,32	3,86	0,31	3,90	0,33	0,407	3,86	0,32	3,87	0,31	0,574	3,86	0,32	3,90	0,33	0,183
Uricemia (mg/dL)	5,08	1,50	5,26	1,47	5,20	1,48	0,135	5,08	1,50	5,24	1,47	0,046	5,17	1,49	5,20	1,48	0,616
Proteína reativada (mg/L)	4,76	8,33	4,50	8,87	5,49	11,32	0,823	4,76	8,33	4,68	9,38	0,636	4,63	8,59	5,49	11,32	0,592
TSH (um/L)	3,41	4,21	3,20	4,31	2,78	1,88	0,697	3,41	4,21	3,12	3,96	0,496	3,31	4,25	2,78	1,88	0,789
T4L (ng/dL)	1,14	0,49	1,13	0,27	1,14	0,22	0,815	1,14	0,49	1,13	0,26	0,923	1,14	0,40	1,14	0,22	0,529
Glicossúria (mg/100mL)	37	162	32	137	63	219	0,481	37	162	38	156	0,266	35	151	63	219	0,421
Cetonúria (mmol)	0,14	0,35	0,11	0,27	0,17	0,43	0,532	0,14	0,35	0,12	0,31	0,735	0,12	0,31	0,17	0,43	0,364
Creatinúria (mg/dL)	116,10	79,94	115,82	77,04	110,15	61,13	0,953	116,10	79,74	114,80	74,37	0,757	115,97	78,42	110,15	61,13	0,926
Proteinúria (g/24h)	0,10	0,36	0,09	0,37	0,09	0,41	0,653	0,10	0,36	0,09	0,38	0,450	0,10	0,37	0,09	0,41	0,461

Aparentemente o SNP 11377C>G está associado às alterações do DM2. Nos modelos dominantes fatores tais como Eritrócitos ($p=0,044$), Hemoglobina ($p= 0,007$), Hematócrito ($p= 0,022$) e Uricemia ($p= 0,046$) os alelos TT + TG apresentam maiores médias

na predisposição. Já no modelo aditivo, Hemoglobina ($p=0,025$) e hematócrito ($p=0,050$) exibem uma crescente média para os alelos TT interpretando um fator de risco para diabetes.

5 DISCUSSÃO

No presente trabalho foram analisadas associações entre quatro polimorfismos do gene *ADIPOQ* e TNC, bem como outras comorbidades, tais como obesidade, diabetes, SM, HAS, AVE, entre outras, as quais tendem a provocar alterações no quadro metabólico do indivíduo acarretando TNC no decorrer da idade. Os SNPs estudados (113910 G>A, 11377C>G, 45T>G e 276G>T), associados aos quadros de TNC e obesidade, de acordo com o aumento da idade, foram 11377C>G e 276G>T.

Identificamos que o genótipo CC do modelo dominante (GG + CG) do polimorfismo 11377C>G (rs266729) e os genótipo TT do modelo recessivo (TG + GG) do polimorfismo 276G>T (rs1501299) estão associados ao desenvolvimento do TNC no grupo dos idosos com 80 anos ou mais.

Da mesma forma o genótipo GG, no modelo dominante dos polimorfismos 113910 G>A (rs17300539), 11377C>G (rs266729) apresentado pelo genótipo CC e o genótipo TT do polimorfismo 276G>T (1501299) apresentaram valores significativos para a progressão do quadro de obesidade em idosos pertencentes ao grupo com 80 anos e mais.

Em todas essas associações precisamos considerar os efeitos genéticos importantes para o processo evolutivo e sobrevivência da população. Alguns fatores são consideráveis para investigação da população brasileira como elementos de miscigenação, o que nos faz analisar se essas estratificações geraram resultados diferentes a respeito da idade, ou se tornaram fatores de sobrevivência para esses indivíduos.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapest Brasil), uma das principais agências de fomento à pesquisa científica e tecnológica do país, aponta traços importantes na miscigenação da população brasileira, ou seja, a combinação genética ocorrida na presença de cruzamentos que se faz ao acaso (pan-míticos) vai muito além da diferença na cor da pele ou nos olhos, mas

indicadores de heranças das matrilineagens e patrilineagens originárias de povos negros, brancos, indígenas (GUIMARÃES, 2012). Essa mistura de heranças ocorrentes na população brasileira pode alterar fatores genéticos destacáveis como o ingresso de elementos migrantes que constitui um grupo étnico com diversidades alélicas o que supõe emigração diferencial. Então se a seleção natural não existisse nas frequências alélicas nos genes das populações miscigenadas tudo dependeria do grupo migrante em relação a esses genes. Ou seja, o resultado do fluxo gênico pode ser visto em populações nas quais as barreiras geográficas, sociais, étnicas são poucas acentuadas (SOUZA et al., 2011).

Para o sentido evolutivo os indivíduos passam pela seleção, ou seja, dependem da capacidade de sobrevivência, a viabilidade e a capacidade de reprodução. O que devemos considerar são os valores adaptativos dessa população, diferentes fenótipos sendo transmitidos de geração em geração, representando valores relativos que serão destacados na sobrevivência desses indivíduos (BARREIRO et al., 2020). Em trabalhos realizados apresentando esses fatores para o sistema imunológico afirmam que, funções e vias no corpo humano tendem a responder de forma diferente mediante ao processo evolutivo em diferentes tipos de seleção, como os padrões de miscigenação ocorrendo alterações alélicas que podem influenciar até mesmo no desenvolvimento de quadros clínicos inflamatórios (CASANOVA and ABEL 2018; QUINTANA-MURCI 2019).

Dessa forma devemos estar atentos a essas estratificações, considerando esses elementos genéticos que se tornam seletivos a população. Em 2003 um trabalho foi realizado sobre a contribuição genética no quadro clínico da obesidade apresentando alguns genes que favoreciam a condição inflamatória nos pacientes no decorrer dos anos. Nessa investigação foi hipotetizado que a seleção natural favorece genótipos que resultam em um metabolismo econômico porque os indivíduos que carregam esses genótipos teriam maior probabilidade de sobreviver a tempos de escassez de nutrientes e de passar esses genótipos para gerações sucessivas. Ainda nesse mesmo trabalho variantes em vários genes candidatos foram identificados: análises de associação e estudos

funcionais mostram que eles contribuem para a obesidade modesta e fenótipos relacionados (DAMCOTT et al., 2003). É possível que a observação de maior risco para obesidade em idosos mais velhos se dê por essa vantagem seletiva, caso essas variantes não levem a aumento do risco cardiovascular, que leve o indivíduo a uma mortalidade precoce.

Em 2019 um estudo sobre níveis séricos de HDL e LDL induzidos pela obesidade em algumas espécies de camundongos apresentaram as disposições dos níveis a partir da disposição por raças diferentes. Em camundongos obesos apresentaram níveis diferentes de acordo com cada raça para as pró inflamatórias conforme a miscigenação, e a linhagem oposta ao estudo esteve mais voltada a redução do número de adipócitos e elevação de macrófagos (GE et al., 2019). Dessa forma sabemos que as frequências alélicas dos indivíduos apresentado no presente estudo podem estar sujeitas a sobrevivência da espécie ou a questões de miscigenação, o que requer estudos mais aprofundados sobre a ancestralidade da população.

Segundo Yu et al., (2015) os polimorfismos 11377C>G (rs266729) e 276G>T (rs1501299) apresentaram associação com a demência de Alzheimer. Houve uma maior significância nos modelos aditivos desse estudo onde o genótipo GG do SNP rs266729 apresentou uma maior associação aos riscos de doenças neurológicas e para o SNP rs1501299 os alelos mais comuns a doenças foi o TT. Em contrapartida o presente estudo apresentou maior probabilidade de TNC para o modelo dominante para CC no SNP rs266729 e os genótipos do SNP rs1501299.

Para Yu et al., (2015) houve uma diferença significativa entre o grupo caso e controle quando submetidos aos dados de colesterol total dos pacientes. No presente trabalho não foram observadas diferenças significativas para os sexos.

A ADPN é uma das adipocinas mais abundantes e multifuncionais do corpo humano, realizando diversos papéis indispensáveis em processos periféricos e sistêmicos. Dentre as funções realizadas por ela estão as anti-inflamatórias, anti-

oxidantes, a regulação metabólica, e principalmente a modulação no metabolismo de glicose. Recentemente, todos os papéis desempenhados pela ADPN estão sendo estudado em profundidade, devido ao fato das recentes descobertas da sua atuação no hipocampo cerebral. Pesquisadores que a ADPN equilibra o metabolismo da glicose nos neurônios, assim como realiza no corpo aumentando a captação de glicose sensibilizando o sistema à insulina. Toda essa descoberta iluminou a o tema, revelando que a ADPN é preservadora das atividades cognitivas e da memória (NICOLAS et al., 2018; CISTERNAS et al., 2018; ANGELIDIS et al., 2012; VAN DYKEN et al., 2017; HAHM et al., 2020).

Os níveis plasmáticos de ADPN em pacientes obesos são reduzidos, o que significa a interferência desses níveis na cognição desses indivíduos. Isso acontece devido ao processo de inflamação desse tecido. Quando o nível inflamatório apresenta uma proporção maior, as citocinas pró-inflamatórias são aumentadas e as anti-inflamatórias tem os seus níveis diminuídos no organismo. Além dos distúrbios metabólicos que a obesidade pode causar, atuando como fator de risco para síndrome metabólica, DM 2, problemas cardíacos, dentre outros, são indicativos para consequências negativas na função cerebral (KILIAAN et al., 2014). A falta da ADNP no organismo, além de proporcionar um quadro de obesidade pode acarretar uma neuroinflamação trazendo risco de desenvolvimento de TNC, incluindo sua forma grave a Demência (DYKEN et al., 2017 e HAHM et al., 2020).

Com o envelhecimento da população, a demência está se tornando uma das mais graves e problemáticas questões globais de saúde pública nos últimos anos a ADPN relacionadas à anti-inflamação regula o metabolismo do glicogênio e inibindo a resistência à insulina (RI) e anti-aterosclerose, isso tem atraído atenção, dessa forma dentre os vários fatores de risco que aceleram ou inibem o processo de comprometimento cognitivo estão a hipertensão, DM2, dislipidemia e obesidade na meia-idade, aterosclerose, acidente vascular cerebral, genes e outros fatores (BRASIL, 2019) .

Uma vez que a ADPN é anti-inflamatória, o que significa que suas baixas quantidades em um tecido obeso, foram observadas em indivíduos com quadros de obesidade na fase adulta pode conferir o desenvolvimento de diversos transtornos na cognição ou até mesmo demência quando idoso. A obesidade e outras doenças relacionadas podem afetar o SNC, isso foi investigado porque a ADPN em baixas concentrações no cérebro pode desregular o metabolismo e gerar danos neurológicos. Com base nisso podemos afirmar que durante o envelhecimento e com toda mudança da composição corporal acontecendo incontrolável difícil reverter esses quadros na velhice, logo observamos as demências progressivas e irreversíveis, e que são comuns em idosos, entre elas a doenças de Alzheimer (PUGAZHENTHI et al., 2017; WARAGAI, M et al., 2020).

Como os estudos sobre demência tem aumentado bastante, entendemos que um dos motivos complexos na investigação do tema são os seus níveis e quadros capazes de desencadear essa doença. As afirmativas recentes a respeito da ADPN consistem no fato das pesquisas observarem sua atuação no SNC, como isso, antigamente não era possível observar sua presença no cérebro devido a afirmação de que seu tamanho oligomérico era impossível de ultrapassar a barreira hematoencefálica. Atualmente, com ferramentas mais adequadas para esse objetivo, sabe-se que ela atravessa essa barreira, mas ainda estão sendo realizadas pesquisas para interpretação do papel da mesma nos neurônios em quadros inflamatórios e dislipidêmico (CHEN, R. et al., 2020; CISTERNAS et al., 2018).

Conforme afirma Pousti, et al., (2018) a ação da ADPN no cérebro está relacionada a resistência à insulina, no entanto, seu mecanismo potencial ainda não é bem explorado e controverso. Mais estudos são necessários para reafirmar as funções exatas e refinar os processos realizados pelos receptores ajustar ativação de cada isoforma, e como a concentração periférica de ADPN pode modular seu efeito central. Isso ajudará a aumentar a congruência entre os resultados e mais ainda facilitará a busca pelo possível papel biológico e do mecanismo fisiopatológico da ADPN no início e no desenvolvimento da

demência, especialmente suas ações no hipocampo e córtex cerebral (HUANG, J et al., 2020; CHEN, R. et al., 2020).

Nas pesquisas realizadas por Ganguli et al., (2020) a presença do TNC foi associada aos diferentes níveis plasmático da ADPN e esteve relacionada ao sexo, embora o principal foco da pesquisa apresentasse a conexão entre APOE*4 e a doença de Alzheimer. Os autores mostraram que esses fatores tendem a aumentar em grupos de pacientes maior ou igual a 80 anos que possuem o risco ou a presença da obesidade juntamente com os fatores de desregulação metabólica, assim como os resultados desta pesquisa. No modelo geral dessa pesquisa foi observada probabilidade de 70% mais alta de desenvolvimento da doença em mulheres.

Em suas investigações Whitmer, et al., 2005 afirma que a obesidade leve pode levar a um aumento nos fatores de risco para o TNC. Nessa pesquisa, pacientes na meia idade eram 10% da coorte obesos, 36% acima do peso, 53% peso normal e 1,3% abaixo do peso. O diagnóstico para a demência foi significativamente maior para aqueles que estavam obesos ou com sobrepeso na meia-idade. Em comparação com indivíduos de peso normal na meia-idade, os indivíduos obesos apresentam um risco 74% maior de desenvolverem demência. Os indivíduos que estavam acima do peso tinham 35% maior risco.

Em comparação com Yu et al., (2015), nos modelos específicos de sexo, para Whitmer, et al., 2005 o IMC esteve associado à demência mais intensamente em mulheres. Mulheres obesas tiveram duas vezes mais chances de ter demência do que mulheres com peso normal, enquanto homens obesos tiveram um aumento não significativo de 30% no risco.

Recentemente, foi sugerido que uma alta concentração de ADPN é um fator de proteção para doenças neurológicas como a DA (CISTERNAS et al., 2018). Além disso, Masaki et al. (2012) haviam descoberto que volumes hipocampais e concentrações de ADPN estavam positivamente correlacionados com o DM2.

Com isso, tem se tornado cada vez mais claro que a deficiência da ADPN está relacionada a resistência à insulina. Esse quadro gera efeitos danosos e que a priori acarretam os quadros de diabetes e doenças neurológicas citadas anteriormente. Dessa forma, Pousti et al., (2018) demonstraram que a expressão da ADPN no cérebro pode, além de proteger o sistema nervoso de desenvolver disfunções, sendo neuroprotetora, os altos níveis plasmáticos tendem a diminuir o efeito da resistência à insulina e diminuir o risco do DM2 que é um dos fatores ligados a obesidade e que podem acarretar danos com a demência.

Os critérios diagnósticos do diabetes utilizados no presente trabalho foram os descritos pela American Diabetes Association que apresentam orientações como: FPG 126 mg / dL (7,0 mmol/L) o jejum é definido como ausência de ingestão calórica por pelo menos 8h. Tais critérios também foram utilizados por Yang et al., (2007) ajustando para fatores adicionais ao estilo de vida, como tabagismo, consumo de álcool e atividade física, estes apresentaram os efeitos dos genótipos na glicemia de jejum trazendo uma maior associação do SNP rs1501299. Em contrapartida, no presente trabalho o genótipo que apresentou associação com o diabetes no gene *ADIPOQ* foi o do SNP rs17300539.

A ADPN é uma glicoproteína plasmática de origem do tecido adiposo, sendo pleiotrópica na proteção de alguns órgãos. Foi relatado que a concentração plasmática de ADPN é mais baixa em indivíduos com os fenótipos da SM, incluindo obesidade, DM2, dislipidemia e hipertensão (LAMOUNIER, JOEL ALVES et al. 2005). Essas concentrações baixas de ADPN também foram associadas à resistência à insulina, que geralmente é considerada o principal defeito biológico da SM. Níveis circulantes da ADPN reduzidos acarretam várias disfunções metabólicas associadas. A grande maioria dos indivíduos manifesta os quadros relatados acima (dislipidemia, diabetes, hipertensão e aterosclerose), indicando uma associação entre hipoadiponectinemia e a inflamação da síndrome metabólica (KITA; MAEDA, SHIMOMURA, 2019).

A ADPN participa de diversos processos entre eles os periféricos e sistêmicos, como a termogênese, gasto energético e a reprodução. A falta dessa adipocina

no organismo pode contribuir para um quadro de obesidade levando a SM, desenvolvimento dos declínios cognitivos por meio da neuroinflamação e subsequentemente à demência (ANGELIDIS et al., 2012; VAN DYKEN et al., 2017; HAHM et al., 2020).

Um estudo realizado em janeiro de 2020 pela Gyeongsang National University Hospital and Institute of Health Sciences juntamente com o Department of Internal Medicine e College of Medicine afirmam que o estresse oxidativo e a resistência à insulina desempenham papéis importantes em vários processos neurodegenerativos incluindo DA. Uma dieta rica em gordura induz estresse oxidativo associado à obesidade, resistência neuronal à insulina, ativação microglial e neuroinflamação, que são considerados importantes fatores de risco para neurodegeneração. Assim, a disfunção metabólica relacionada à obesidade é um fator de risco para declínio cognitivo. Esse estudo mostrou que um consumo crônico de gordura induz resistência à insulina e neuroinflamação no cérebro de camundongos levando a um estresse metabólico através da supressão do receptor da ADPN (Adipo R1), implicando em ausência de sinalização (HAHM et al., 2020).

Embora um grande número de estudos mostre que ADPN tem efeitos benéficos, como anti-inflamatório, regulação do metabolismo de açúcar e lipídios e anti-aterosclerose, seus efeitos neuroprotetores ainda são controversos. Algumas pesquisas sugerem que a ADPN não é significativa, e alguns até mesmo pensam que é prejudicial (KAMOGAWA et al., 2010; UNE et al., 2011; TEIXEIRA et al., 2013; DUKIC et al., 2016; GORSKA CIEBIADA et al., 2016; KITAGAWA et al., 2016; BEDNARKA - MAKARUKV et al., 2017; BOSSOLASCO et al., 2017; FUJITA et al., 2018; GILBERT et al., 2018; BENAVENTE et al., 2019; LETRA et al., 2019). Além disso, altos níveis séricos de ADPN foram relatados como associados à mortalidade cardiovascular (ORTEGA MORENO et al., 2016). Esses resultados conflitantes sobre a associação entre os níveis séricos de ADPN e os resultados de diferentes estágios da demência sugerem que ainda sabemos pouco sobre o envolvimento dessa adipocina na cognição.

Outra pesquisa, conduzida no Reino Unido (British Women Heart and Health Study, Whitehall-II Study, The Caerphilly Prospective Study e The United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening nested case-control study) sugere que, a ADPN não promove diretamente um perfil protetor metabólico ou cardioprotetor. Esses resultados de estudos observacionais convencionais provavelmente estão sujeitos aos efeitos dos fatores de confusão como a presença simultânea de obesidade e resistência à insulina. Da mesma forma, ao avaliarem o envolvimento da ADPN em algumas doenças cardiovasculares, especificamente de doença arterial coronariana, usando a técnica de aleatorização mendeliana com metadados de seis consórcios genéticos (CARDIoGRAM, CARDIoGRAMplusC4D, ADIPOGen, GIANT, MAGIC e GLGC) não indicam que maiores concentrações de ADPN tenham o potencial de reduzir o risco de doenças metabólicas ou cardiovasculares na população estudada (BORGES et al., 2017)

Com o aumento substancial da população idosa no Brasil ocorreu uma rápida transição demográfica e o aumento do envelhecimento. À partir disso, doenças e síndromes vão sendo adicionadas a essa condição. A fragilidade se tornou a síndrome geriátrica mais comum que tem ocasionado alterações homeostáticas, da massa muscular, dentre outros fatores (MIRANDA, 2016). No presente estudo, a população obteve um resultado significativo para as múltiplas classificações da fragilidade, cerca de 50,7% da população foi diagnosticada como pré frágil. Uma das Avaliações da fragilidade é “velocidade de deslocamento reduzida” para esse parâmetro 76,1% da nossa população corresponde a essa condição. Desses que estão dentro da estatística de pré frágeis, 76,1% apresentam TNC maior.

Em um artigo de revisão desenvolvido pela Universidade de Coimbra em Portugal foi observado que a maior parte dos estudos realizados nas populações Europeias e Afro- Americanas afirmam que, umas das principais condições associadas à fragilidade é a obesidade durante a vida adulta principalmente em mulheres. Com o surgimento de outros casos como anorexia, tabagismo, resistência à insulina, depressão, esses podem contribuir com a síndrome da

fragilidade que atualmente está interligada à sarcopenia sendo resultante de déficits nutricionais, e vitaminas como E e D. Aos parâmetros lipídicos a diminuição do colesterol total e do HDL foram os que mostraram fortes associações destacando o papel da ADPN (CORREIA, 2017).

De forma geral compilando os principais achados, a ADPN se tornou uma das moléculas com possibilidades de tratamentos terapêuticos por conta dos seus níveis plasmáticos e os seus polimorfismos com grande potencial biomarcador para o tratamento de demências e variáveis de risco para esse quadro. Segundo Yu et al., 2015 o pioneiro nos estudos com polimorfismos os mesmos e mais comuns estão associados aos tratamentos de demências inclusive Alzheimer. Em relação aos seus níveis plasmáticos, estão associados a diversos casos clínicos que são riscos para a demência. No ano de 2020, alguns artigos lançados apoiaram essa hipótese na qual a ADPN se mostra relacionada a algumas comorbidades de risco (VAŇKOVÁ et al., 2020; WARAGAI et al., 2020; CHEN et al., 2020). Sejam os seus níveis, positiva ou negativamente, estão correlacionados a esses casos clínicos direta ou indiretamente relacionada ao TNC.

Apresentamos diversos dados que corroboram com o fato de que uma vida com hábitos não saudáveis pode gerar efeitos inflamatórios e conseqüentemente afetar outras áreas da nossa vida como a cognitiva. Baseado nisso percebemos que o estilo de vida conduz o indivíduo a um quadro saudável seja com uma boa alimentação, lazer, atividades físicas, em ambas situações mostramos que a ADPN funciona como um circuito doador de energia e sensação de prazer. A ADPN também se tornou alvo de investigação para suplementações de alguns desses fatores de risco como por exemplo os cardiovasculares, essa suplementação apresentou uma melhora no perfil cardiometabólico aumentando a concentração sérica de ADPN em indivíduos que apresentaram risco cardiovascular e assim diminuindo a ingestão de alguns ácidos graxos (BARBOSA, 2015).

Como observado no decorrer do trabalho os polimorfismos da ADPN foram indicados como possíveis biomarcadores da demência e de outras doenças que são fatores de risco para esse quadro, sendo assim podemos considerar os benefícios presentes nessa pesquisa como futuras descobertas biotecnológicas e até mesmo como potenciais terapêuticos para demências. Sabemos que atualmente ainda é difícil tornar público exames como genotipagem, bioquímicos gerais entre outros como foram observados nessa pesquisa, mas acreditamos que se a população tiver acesso a esses exames e acompanhamentos em anos isso pode ser considerado fator preventivo unido a qualidade de uma vida mais saudável.

6 CONCLUSÃO

O TNC foi identificado em 12% da população do estudo. Além do TNC, obesidade e diabetes foram comorbidades comuns entre os idosos. Dois SNPs 11377C>G (rs266729) e o 276G>T (rs1501299) apresentaram associação com o TNC em idosos com idade igual ou maior que 80 anos. Entre outras variáveis observadas a obesidade, correlacionada a idade, obteve um resultado significativo para os SNPs 11377C>G (rs266729), 113910G>A (rs17300539) e 276G>T (rs1501299) sugerindo que a obesidade e idade interferem diretamente no desenvolvimento de outras doenças em idosos. Ainda, o SNP rs1501299 foi associado à Hipertensão arterial sistêmica e o rs 2241766 ao acidente vascular encefálico. Estudos adicionais, incluindo análise de regressão e de haplótipos, são necessários para confirmar se os SNP são fatores de risco associados ao TNC de forma independente. Ainda, análises excluindo casos leves de TNC, bem como em outros grupos populacionais são indispensáveis para confirmar a associação em outras populações.

REFERÊNCIAS

ACHARI, Arunkumar E.; JAIN, Sushil K. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 6, p. 1321, 2017.

ALMEIDA, M.C., Gomes, C.M., & Nascimento, L.F. (2014). Spatial distribution of deaths due to Alzheimer's disease in the state of São Paulo, Brazil. **São Paulo Medical Journal**, 132, 199-204. doi: 10.1590/1516-3180.2014.1324610.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)**. American Psychiatric Pub, 2013.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Artmed Editora, 2014.

FERNANDES, Janaína da Silva Gonçalves; ANDRADE, Márcia Siqueira de. Revisão sobre a doença de alzheimer: diagnóstico, evolução e cuidados. **Psicologia, Saúde & Doenças**, v. 18, n. 1, p. 131-140, 2017.

ANGELIDIS, George et al. The emerging roles of adiponectin in female reproductive system-associated disorders and pregnancy. **Reproductive sciences**, v. 20, n. 8, p. 872-881, 2013.

APOSTOLOVA, Liana G. et al. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. **Archives of neurology**, v. 63, n. 5, p. 693-699, 2006.

ARSHAD, Nurul et al. Metabolic syndrome and its effect on the brain: possible mechanism. **CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)**, v. 17, n. 8, p. 595-603, 2018.

ASSUNCAO, Naima et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in the elderly: a systematic review. **PLoS One**, v. 13, n. 3, 2018.

BARBOSA, Milena Maria de Araújo Lima. **Adiponectina modifica a resposta à suplementação de ômega-3 em humanos com fatores de risco cardiovascular**. 2015. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

BARCELLOS, Mário Tregnago et al. TelessaúdeRS/UFRGS.

BARREIRO, Luis B.; QUINTANA-MURCI, Lluís. Evolutionary and population (epi) genetics of immunity to infection. **Human genetics**, v. 139, n. 6, p. 723-732, 2020.

BEDNARSKA - MAKARUK, M., Graban, A., Wisniewska, A., Łojkowska, W., Bochynska, A., Gugaa-Iwaniuk, M., et al. Association of adiponectin, leptin and resistin with inflammatory markers and obesity in dementia. **Biogerontology** 18, 561–580 (2017).

BENAVENTE, K. S. K., Palmer, R. F., and Royall, D. R. Serum adiponectin is related to dementia. *J. Gerontol.* **A Biol. Sci. Med. Sci.** (2019).

BENGTSON, Vern L. et al. **Sourcebook of family theory and research**. Sage, 2004.

BIESSELS GJ, Bravenboer B, Gispen WH. Glucose, insulin and the brain: modulation of cognition and synaptic plasticity in health and disease: a preface. **European Journal of Pharmacology** 2004.

BLENNOW K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. **Lancet** 2006. p. 321- 330.

BORGES, Maria Carolina et al. Metabolic profiling of adiponectin levels in adults: Mendelian randomization analysis. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, v. 10, n. 6, p. e001837, 2017.

BOSSOLASCO, P., Canello, R., Doretti, A., Morelli, C., Silani, V., and Cova, L. Adiponectin levels in the serum and cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients: possible influence on neuroinflammation? **J. Neuroinflammation** 14:85. (2017).

BRANDS, Augustina MA et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. **Diabetes care**, v. 28, n. 3, p. 726-735, 2005.

CAETANO, Dorgival. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. In: **Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas**. Editora Artes Medicas Sul, 1993.

CAIXETA. L., 2004. Introdução conceitual, histórica e descritiva das demências. In: **Demências**. Editorial Lemos. p. 9-25.

CAO, Guiqun et al. Effects of adiponectin polymorphisms on the risk of advanced age-related macular degeneration. **Biomarkers**, v. 20, n. 4, p. 266-270, 2015.

CASANOVA JL, Abel L. 2018 Human genetics of infectious diseases: Unique insights into immunological redundancy. **Semin Immunol** 36:1–12.

CHAN, Koon-Ho et al. Adiponectin is protective against oxidative stress induced cytotoxicity in amyloid-beta neurotoxicity. **PloS one**, v. 7, n. 12, 2012.

CHAVES, M. L. F. Diagnóstico diferencial das doenças demenciantes. **Neuropsiquiatria Geriátrica**. São Paulo: Atheneu, p. 81-104, 2000.

CHEN, R., Shu, Y., & Zeng, Y. (2020). Links between adiponectin and dementia: from risk factors to pathophysiology. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 356.

CISTERNAS, Pedro et al. Modulation of glucose metabolism in hippocampal neurons by adiponectin and resistin. **Molecular neurobiology**, v. 56, n. 4, p. 3024-3037, 2019.

CISTERNAS, Pedro et al. Wnt-induced activation of glucose metabolism mediates the in vivo neuroprotective roles of Wnt signaling in Alzheimer disease. **Journal of neurochemistry**, v. 149, n. 1, p. 54-72, 2019.

CORREIA, Ana Luísa Ferreira Duarte. **Síndrome de Fragilidade no Idoso**. 2017. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

CRAFT S, Asthana S, Schellenberg G, Baker L, Cherrier M, et al. Insulina effects on glucose metabolism, memory, and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer's disease differ according to apolipoprotein-E genotype. **Ann N Y Acad Sci** 2000.

CROOK, Thomas; FERRIS, Steven; BARTUS, Raymond (Ed.). Assessment in geriatric psychopharmacology. **Mark Powley Associates, Incorporated**, 1983.
CUMMINGS, J.L. et al. Alzheimers's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. **Neurology**. 51(Suppl.), 1998. p.2-17.

DASURI, Kalavathi et al. Dietary and donepezil modulation of mTOR signaling and neuroinflammation in the brain. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1862, n. 2, p. 274-283, 2016.

DAMCOTT, Coleen M.; SACK, Paul; SHULDINER, Alan R. The genetics of obesity. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 32, n. 4, p. 761-786, 2003.

DE FALCO, Anna et al. Alzheimer's disease: etiological hypotheses and treatment perspectives. **Quimica Nova**, v. 39, n. 1, p. 63-80, 2016.

DIK MG, Jonker C, Comijs HC, Deeg DJH, Kok A, Yafee K, Penninx BW. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. **Diabetes Care** 2007;30(10):2655-2660.

DOS SANTOS, Rodrigo Ribeiro et al. Obesidade em idosos. **Rev Med Minas Gerais**, v. 23, n. 1, p. 64-73, 2013.

DUKIC, L., Simundic, A. M., Martinic-Popovic, I., Kackov, S., Diamandis, A., Begcevic, I., et al. The role of human kallikrein 6, clusterin and adiponectin as potential blood biomarkers of dementia. **Clin. Biochem.** 49, 213–218 (2016).

ENGELI, Stefan et al. Influence of dietary fat intake on the endocannabinoid system in lean and obese subjects. **Obesity**, v. 22, n. 5, p. E70-E76, 2014.

FANG, H.; JUDD, R. L. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol* 8: 1031–1063. 2018.

FERRI, Cleusa P. et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. **The lancet**, v. 366, n. 9503, p. 2112-2117, 2005.

FLIER JS. The adipocyte: storage depot or node on the energy information superhighway? **Cell** 1995.

FOLSTEIN, M. E. A practical method for grading the cognitive state of patients for the children. **J Psychiatr res**, v. 12, p. 189-198, 1975.

FONSECA-ALANIZ, Miriam H. et al. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 216-229, 2006.

FRISARDI, Vincenza et al. Síndrome metabólica-cognitiva: uma conversa cruzada entre a síndrome metabólica e a doença de Alzheimer. **Revisões da pesquisa sobre envelhecimento**, v. 9, n. 4, p. 399-417, 2010.

FRISARDI, Vincenza et al. Metabolic-cognitive syndrome: a cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease. **Ageing research reviews**, v. 9, n. 4, p. 399-417, 2010.

FRUHBEEK G, Ambrosi-Gómez J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2001;280:E827-E847.

FUJITA, Y., Toyomoto, T., Sakoh-Goshima, T., Kohno, Y., Okada, M., Hamano, T., et al. (2018). Increased adiponectin is associated with cerebral white matter lesions in the elderly with cognitive impairment. **Metab. Brain Dis.** 33, 1385–1388 (2018).

GILBERTO, T., Roche, S., Blond, E., Bar, J. Y., Drai, J., Cuerq, C., et al. Association between peripheral leptin and adiponectin levels and cognitive decline in patients with neurocognitive disorders ≥ 65 years. **J. Alzheimers Dis.** 66, 1255–1264 (2018).

GONÇALVES, Natália Gomes. **Síndrome metabólica e declínio cognitivo: papel do exercício físico**. 2018. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

GORSKA- CIEBIADA, M., Saryusz-Wolska, M., Borkowska, A., Ciebiada, M., and Loba, J. Adiponectin, leptin and IL-1 β in elderly diabetic patients with mild cognitive impairment. **Metab. Brain Dis.** 31, 257–266 (2016).

GUIMARÃES, Maria. Ramificações ancestrais. **Pesquisa FAPESP**, v. 196, p. 18-23, 2012.

GRUNFELD C and Feingold KR. The metabolic effects of tumor necrosis factor and others cytokines. **Biotherapy** 1991.

HAHM, Jong Ryeal et al. Metabolic Stress Alters Antioxidant Systems, Suppresses the Adiponectin Receptor 1 and Induces Alzheimer's Like Pathology in Mice Brain. **Cells**, v. 9, n. 1, p. 249, 2020.

HAHM, Jong Ryeal et al. Metabolic Stress Alters Antioxidant Systems, Suppresses the Adiponectin Receptor 1 and Induces Alzheimer's Like Pathology in Mice Brain. **Cells**, v. 9, n. 1, p. 249, 2020.

HAUFE, S. et al. Branched-chain amino acid catabolism rather than amino acids plasma concentrations is associated with diet-induced changes in insulin resistance in overweight to obese individuals. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 27, n. 10, p. 858-864, 2017.

HERRERA JR, Emilio et al. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, v. 16, n. 2, p. 103-108, 2002.

HILTUNEN LA, Keinanen-Kiukaanniemi SM, Laara EM. Glucose tolerance and cognitive impairment in an elderly population. **Public Health** 2001;115(3):197-200.

HOSSAIN, Md Murad; MUKHEEM, Abdul; KAMARUL, Tunku. The prevention and treatment of hypoadiponectinemia-associated human diseases by up-regulation of plasma adiponectin. **Life sciences**, v. 135, p. 55-67, 2015.

HOTAMISLIGIL GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity induced insulin resistance. **Science** 1996.

JEON, Byeong Tak et al. Adiponectin protects hippocampal neurons against kainic acid-induced excitotoxicity. **Brain research reviews**, v. 61, n. 2, p. 81-88, 2009.

Jl, Myeong Jin et al. Association of Adiponectin 45T/G polymorphism with diabetic cardiovascular complications in Korean type 2 diabetes. **Journal of Korean medical science**, v. 33, n. 17, 2018.

KACSO, Ina Maria et al. 276G> T polymorphism of the ADIPOQ gene influences plasma adiponectin in type 2 diabetes patients but is not predictive for presence of type 2 diabetes in a Caucasian cohort from Romania. **Maedica**, v. 7, n. 4, p. 271, 2012.

KALARIA RN. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging** 2000.

KAMOGAWA, Kenji et al. Abdominal fat, adipose-derived hormones and mild cognitive impairment: the J-SHIP study. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 30, n. 5, p. 432-439, 2010.

KANAYAMA AM, Harris T, Goodpaster BH, Tylavsky F, Cummings SR. Adipocytokines attenuate the association between visceral adiposity and diabetes in older adults. **Diabetes Care** 2004.

KERN PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. **J Clin Invest** 1995.

KERN W, Peters A, Fruehwald-Schultes B, Deininger E, Born J, Fehm HL. Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. **Neuroendocrinology** 2001.

KILIAAN, Amanda J.; ARNOLDUSSEN, Ilse AC; GUSTAFSON, Deborah R. Adipokines: a link between obesity and dementia? **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 9, p. 913-923, 2014.

KISSEBAH AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, Goldstein M, Broman K, James RG, Marks JA, Krakower GR, Jacob HJ, Weber J, Martin L, Blangero J, Comuzzie AG: Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. **Proc Natl Acad Sci U S A** 97:14478 – 14483, 2000.

KITA, Shunbun; MAEDA, Norikazu; SHIMOMURA, Ichihiro. Interorgan communication by exosomes, adipose tissue, and adiponectin in metabolic syndrome. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 129, n. 10, 2019.

KITAGAWA, K., Miwa, K., Okazaki, S., Sakaguchi, M., and Mochizuki, H. Serum high-molecular-weight adiponectin level and incident dementia in patients with vascular risk factors. **Eur. J. Neurol.** 23, 641–647 (2016).

KITAGAWA, Kazuo et al. Serum Adiponectin Level and Incident Dementia in Patients with Vascular Risk Factors-Sub-analysis of OSACA2 Follow-up Study. **Stroke**, v. 46, n. suppl_1, p. A222-A222, 2015.

KOYAMA, Alain K. et al. Endogenous sex hormones and cognitive function in older women. **Alzheimer's & Dementia**, v. 12, n. 7, p. 758-765, 2016.

KULLMANN, Stephanie et al. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. **Physiological reviews**, v. 96, n. 4, p. 1169-1209, 2016.

KUSMINSKI, C. M. et al. Adiponectin complexes in human cerebrospinal fluid: distinct complex distribution from serum. **Diabetologia**, v. 50, n. 3, p. 634-642, 2007.

LEE, Jun Ho et al. Sex-specific association of sex hormones and gonadotropins, with brain amyloid and hippocampal neurodegeneration. **Neurobiology of aging**, v. 58, p. 34-40, 2017.

LEE, Jun Young et al. Adiponectin for the treatment of diabetic nephropathy. **The Korean journal of internal medicine**, v. 34, n. 3, p. 480, 2019.

LEE, Saeram et al. Assessment of cognitive impairment in a mouse model of high-fat diet-induced metabolic stress with touchscreen-based automated battery system. **Experimental neurobiology**, v. 27, n. 4, p. 277-286, 2018.

LEHR, Stefan; HARTWIG, Sonja; SELL, Henrike. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. **PROTEOMICS–Clinical Applications**, v. 6, n. 1-2, p. 91-101, 2012.

LENGYEL, Ernst et al. Cancer as a matter of fat: the crosstalk between adipose tissue and tumors. **Trends in cancer**, v. 4, n. 5, p. 374-384, 2018.

LETRA, L., Matafome, P., Rodrigues, T., Duro, D., Lemos, R., Baldeiras, I., et al. Association between adipokines and biomarkers of Alzheimer's disease: a cross-sectional study. **J. Alzheimers Dis.** 67, 725–735. (2019).

LI, Songsen et al. Relationship Between Polymorphism of Adiponectin Gene SNPS+ 276 and Coronary Heart Disease. In: **The heart surgery forum**. 2018.

LIHN AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. **Obes Rev** 2005.

MALETTA, G. The concept of reversible dementia: how non-reliable terminology may impair effective treatment. *J. Am. Geriatric Soc.* 38, 1990.

MASAKI T, Anan F, Shimomura T, Fujiki M, Saikawa T, Yoshimatsu H. Association between hippocampal volume and serum adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2012.

MATSUDO, Sandra Marcela Mahecha. Envelhecimento, atividade física e saúde. **BIS. Boletim do Instituto de Saúde (Impresso)**, n. 47, p. 76-79, 2009.

MCNAMARA, J. P.; HUBER, K. Metabolic and Endocrine Role of Adipose Tissue During Lactation. **Annual review of animal biosciences**, v. 6, p. 177-195, 2018.

MELO, Denise Mendonça de; BARBOSA, Altemir José Gonçalves. O uso do Mini-Exame do Estado Mental em pesquisas com idosos no Brasil: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, p. 3865-3876, 2015.

MIRANDA, Gabriella Morais Duarte; MENDES, Antonio da Cruz Gouveia; DA SILVA, Ana Lucia Andrade. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, n. 3, p. 507-519, 2016.

MOHAMED-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. **Int J obes** 1998.

NG, Roy Chun-Laam et al. Chronic adiponectin deficiency leads to Alzheimer's disease-like cognitive impairments and pathologies through AMPK inactivation

and cerebral insulin resistance in aged mice. **Molecular neurodegeneration**, v. 11, n. 1, p. 71, 2016.

NICOLAS, Sarah et al. Adiporon, an adiponectin receptor agonist acts as an antidepressant and metabolic regulator in a mouse model of depression. **Translational psychiatry**, v. 8, n. 1, p. 1-11, 2018.

NITRINI, Ricardo et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: Avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, 2005.

ONU, Convenção sobre Diversidade Biológica, 1992. Protocolo de Nagoia no âmbito da Convenção da Diversidade Biológica sobre acesso a recursos genético e a repartição justa e equitativa de benefícios decorrentes de sua utilização. Disponível em: >http://portal.iphan.gov.br/uploads/ckfinder/arquivos/Protocolo_de_nagoia.pdf< consulta em 19 março 2021.

OPAS, Demência: número de pessoas afetadas triplicará nos próximos 30 anos, 2017. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5560:demencia-numero-de-pessoas-afetadas-triplicara-nos-proximos-30-anos&Itemid=839 consulta em 29 abril 2021.

PAKASKI M, Feher A, Juhasz A, Drotos G, Fazekas OC, Kovacs J, et al. Serum adipokine levels modified by donepezil treatment in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014.

POULIOT MC, Despres JP, Naudeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C. Visceral obesity in men: associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. **Diabetes** 1992.

POULIOT MC, Despres JP, Naudeau A, Moorjani S, Prud' Homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C. Visceral obesity in men: associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. **Diabetes** 1992.

POUSTI, Farideh et al. Adiponectin modulates synaptic plasticity in hippocampal dentate gyrus. **Neuroscience letters**, v. 662, p. 227-232, 2018.

PRADO, Wagner Luiz do et al. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 15, n. 5, p. 378-383, 2009.

PRICE, B.H. Differential diagnosis of dementia. In: Samuels, M.A.; Feske, S. **Office practice of neurology (Harvard)**. Section 1, 1996. p.705-10.

PSILOPANAGIOTI, Aristeia et al. Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain. **Neuroendocrinology**, v. 89, n. 1, p. 38-47, 2009.

PUGAZHENTHI, S. Metabolic syndrome and the cellular phase of Alzheimer's disease. In: **Progress in molecular biology and translational science**. Academic Press, 2017. p. 243-258.

QUINTANA-Murci L 2019 Human Immunology through the Lens of Evolutionary Genetics. **Cell** 177:184–199.

RIZZO, Maria Rosaria; FASANO, Renata; PAOLISSO, Giuseppe. Adiponectin and cognitive decline. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 6, p. 2010, 2020.

SALEH, Amany A. et al. Role of Adiponectin Gene and Receptor Polymorphisms and Their mRNA Levels with Serum Adiponectin Level in Myocardial Infarction. **The Application of Clinical Genetics**, v. 13, p. 241, 2020.

SALLES, Renata Freitas Nogueira. **Associação da demência com intolerância à glicose e diabetes mellitus em função da presença ou não da resistência insulínica e marcadores inflamatórios em idosos**. 2009. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

SALLES, Geisa et al. Efeitos Neuroprotetores do Tratamento com Agente Antidiabético em Camundongos Transgênicos com Doença de Alzheimer.

SÁNCHEZ, María Patricia et al. Association between G^{45T} adiponectin polymorphism gene and type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome in a Venezuelan population. **F1000Research**, v. 8, 2019.

SARDU, Celestino et al. Inflammatory cytokines and SIRT1 levels in subcutaneous abdominal fat: relationship with cardiac performance in overweight pre-diabetic's patients. **Frontiers in physiology**, v. 9, p. 1030, 2018.

SERRERO G and Lepak N. Endocrine and paracrine negative regulator of adipose differentiation. **Int.J.Obese** 1996.

SHAH, S. A. et al. Novel osmotin inhibits SREBP2 via the AdipoR1/AMPK/SIRT1 pathway to improve Alzheimer's disease neuropathological deficits. **Molecular psychiatry**, v. 22, n. 3, p. 407, 2017.

SHERLING, Dawn Harris; PERUMAREDDI, Parvathi; HENNEKENS, Charles H. Síndrome metabólica: implicações clínicas e políticas do novo assassino silencioso. **Jornal de farmacologia cardiovascular e terapêutica**, v. 22, n. 4, p. 365-367, 2017.

SHETTY GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating Adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory

markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. **Diabetes Care** 2004.

SMOLINSKA, Nina et al. Expression of adiponectin and adiponectin receptors 1 and 2 in the porcine uterus, conceptus, and trophoblast during early pregnancy. **Theriogenology**, v. 82, n. 7, p. 951-965, 2014.

SPERETTA, Guilherme Fleury; LEITE, Richard Diego; DE OLIVEIRA DUARTE, Ana Cláudia. Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF-alfa e IL-10. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 13, n. 1, 2014.

SPINELLI, Matteo; FUSCO, Salvatore; GRASSI, Claudio. Brain insulin resistance and hippocampal plasticity: Mechanisms and biomarkers of cognitive decline. **Frontiers in neuroscience**, v. 13, p. 788, 2019.

STALLARD, Caroline N.; SAADABADI, Abdolreza. Biochemistry, Glutamate. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2018.

STEEMBURGO, Thais; AZEVEDO, Mirela J. de; MARTÍNEZ, José Alfredo. Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 497-508, 2009.

STEEMBURGO, Thais; AZEVEDO, Mirela J. de; MARTÍNEZ, José Alfredo. Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 497-508, 2009.

STEPHES JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor mediated signal transduction. **J Biol Chem** 1992.

SUN, Li-na; LIU, Xiao-li. Functions of adiponectin signaling in regulating neural plasticity and its application as the therapeutic target to neurological and psychiatric diseases. **Reviews in the Neurosciences**, v. 30, n. 5, p. 485-495, 2019.

TEIXEIRA, A. L., Diniz, B. S., Campos, A. C., Miranda, A. S., Rocha, N. P., Talib, L. L., et al. Decreased levels of circulating adiponectin in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Neuromolecular Med.** 15, 115–121(2013).

TEIXEIRA, Mônica M. et al. Association between diabetes and cognitive function at baseline in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2020.

THUNDYIL, John et al. Adiponectin receptor signalling in the brain. **British journal of pharmacology**, v. 165, n. 2, p. 313-327, 2012.

TIAN, Simiao et al. Metabolically healthy obesity and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a protocol for a systematic review and meta-analysis of prospective studies. **BMJ open**, v. 9, n. 10, 2019.

UNE, K. et al. Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease. **European Journal of Neurology**, v. 18, n. 7, p. 1006-1009, 2011.

VAN DYKEN, Peter; LACOSTE, Baptiste. Impact of metabolic syndrome on neuroinflammation and the blood–brain barrier. **Frontiers in neuroscience**, v. 12, p. 930, 2018.

VAŇKOVÁ, Markéta et al. Plasma levels of adipokines in patients with Alzheimer's disease-where is the "breaking point" in Alzheimer's disease pathogenesis? **Physiological Research**, v. 69, 2020.

VÁRHELYI, Zoltán P. et al. Adiponectin receptors are less sensitive to stress in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. **Frontiers in neuroscience**, v. 11, p. 199, 2017.

WANG, San Y. Weight loss and metabolic changes in dementia. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 6, n. 3, p. 201-205, 2002.

WARAGAI, Masaaki et al. Adiponectin Paradox in Alzheimer's Disease; Relevance to Amyloidogenic Evolvability? **Frontiers in endocrinology**, v. 11, p. 108, 2020. DE MELLO SANTOS, Gui Miguel; CALDEIRA, Jorge. Diabetes e Obesidade como fatores de risco para Doença de Alzheimer, 2018.

WATSON GS and Craft S. Insulin resistance, inflammation, and cognition in Alzheimer's disease: Lessons for multiple sclerosis. **Journal of the Neurological Sciences** 2006.

WEYER, Christian et al. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. **Atherosclerosis**, v. 161, n. 1, p. 233-242, 2002.

WHITMER RA, Sidney S, Selby J, Claiborne Johnston, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. **Neurology** 200.

WHITMER, Rachel A. et al. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27-year longitudinal population based study. **Bmj**, v. 330, n. 7504, p. 1360, 2005.

YAFEE K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsicki EM, Harris T, Shorr RI, Tylavsky FA, Newman AB. The metabolic syndrome, inflammation, and risk cognitive decline. **JAMA** 2004;292(18):2237-2242.

YAMAUCHI, Toshimasa et al. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. **Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism**, v. 28, n. 1, p. 15-23, 2014.

YAN, Cheng-jun et al. Influence of serum adiponectin level and SNP+ 45 polymorphism of adiponectin gene on myocardial fibrosis. **Journal of Zhejiang University SCIENCE B**, v. 14, n. 8, p. 721-728, 2013.

YANG, Yang et al. The emerging role of adiponectin in cerebrovascular and neurodegenerative diseases. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1852, n. 9, p. 1887-1894, 2015.

YAU, Suk Yu et al. Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 44, p. 15810-15815, 2014.

YU, Zhuling et al. Relationship between adiponectin gene polymorphisms and late-onset Alzheimer's disease. **PloS one**, v. 10, n. 4, 2015.

ZHANG, Di et al. Adiponectin stimulates proliferation of adult hippocampal neural stem/progenitor cells through activation of p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK)/glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β)/ β -catenin signaling cascade. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 52, p. 44913-44920, 2011.

ZHANG, Di; WANG, Xuezhen; LU, Xin-Yun. Adiponectin exerts neurotrophic effects on dendritic arborization, spinogenesis, and neurogenesis of the dentate gyrus of male mice. **Endocrinology**, v. 157, n. 7, p. 2853-2869, 2016.

ZHAO, Wei-Qin; TOWNSEND, Matthew. Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular foundation for type 2 diabetes and Alzheimer's disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1792, n. 5, p. 482-496, 2009.

ZHOU, Y.; DANBOLT, N. C. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. **Journal of neural transmission**, v. 121, n. 8, p. 799-817, 2014.

ZHOU, Xiaoling et al. An overview on therapeutics attenuating amyloid β level in Alzheimer's disease: Targeting neurotransmission, inflammation, oxidative stress and enhanced cholesterol levels. **American journal of translational research**, v. 8, n. 2, p. 246, 2016.

ZILLIOX, Lindsay A. et al. Diabetes and cognitive impairment. **Current diabetes reports**, v. 16, n. 9, p. 1-11, 2016.

9 ANEXOS

ADIPOQ rs2241766 T>G Aditivo (TT Vs TG Vs GG)										
		TT		TG		GG		Total		P value
		Contagem	N %	Contagem	N %	Contagem	N %	Contagem	N %	
Sexo	Feminino	521	46,6%	181	16,2%	16	1,4%	718	64,2%	0,318
	Masculino	297	26,6%	99	8,9%	4	0,4%	400	35,8%	
Transtorno Neurocognitivo	Não	719	64,3%	237	21,2%	18	1,6%	974	87,1%	0,347
	Sim	99	8,9%	43	3,8%	2	0,2%	144	12,9%	
Transtorno Neurocognitivo	Maior	77	53,5%	32	22,2%	2	1,4%	111	77,1%	0,672
	Leve	22	15,3%	11	7,6%	0	0,0%	33	22,9%	
Idade (anos)	> 80 anos	620	55,5%	205	18,3%	13	1,2%	838	75,0%	0,404
	≥ 80 anos	198	17,7%	75	6,7%	7	0,6%	280	25,0%	
Idade (anos)	60 a 69 anos	381	35,0%	110	10,1%	8	0,7%	499	45,9%	0,352

	70 a 79 anos	221	20,3%	83	7,6%	5	0,5%	309	28,4%	
	80 anos ou mais	198	18,2%	75	6,9%	7	0,6%	280	25,7%	
Acidente Vascular Encefálico	Não	761	68,1%	249	22,3%	17	1,5%	1027	91,9%	0,050
	Sim	57	5,1%	31	2,8%	3	0,3%	91	8,1%	
Hipertensão Arterial Sistêmica	Não	274	24,5%	74	6,6%	8	0,7%	356	31,9%	0,065
	Sim	543	48,6%	206	18,4%	12	1,1%	761	68,1%	
Eventos cardiovasculares	Não	623	55,8%	210	18,8	14	1,3	847	75,9	0,743
	Sim	193	17,3	70	6,3	6	0,5	269	24,1	

ADIPOQ rs2241766 T>G Dominante (GG+TG Vs TT)								
		TT		TG+GG		Total		P value
		Contage m	N %	Contage m	N %	Contage m	N %	
Sexo	Feminino	521	46,6%	197	17,6%	718	64,2%	0,542
	Masculino	297	26,6%	103	9,2%	400	35,8%	
Transtorno Neurocognitiv o	Não	719	64,3%	255	22,8%	974	87,1%	0,200
	Sim	99	8,9%	45	4,0%	144	12,9%	
Transtorno Neurocognitiv o	Maior	77	53,5%	34	23,6%	111	77,1%	0,769
	Leve	22	15,3%	11	7,6%	33	22,9%	
Idade (anos)	> 80 anos	620	55,5%	218	19,5%	838	75,0%	0,285
	≥ 80 anos	198	17,7%	82	7,3%	280	25,0%	
Idade (anos)	60 a 69 anos	381	35,0%	118	10,8%	499	45,9%	0,148
	70 a 79 anos	221	20,3%	88	8,1%	309	28,4%	
Acidente Vascular Encefálico	Não	761	68,1%	266	23,8%	1027	91,9%	0,018
	Sim	57	5,1%	34	3,0%	91	8,1%	
	Não	274	24,5%	82	7,3%	356	31,9%	0,049

Hipertensão Arterial Sistêmica	Sim	543	48,6%	218	19,5%	761	68,1%	
Eventos cardiovasculares	Não	623	55,8%	224	20,1%	847	75,9%	0,560
	Sim	193	17,3%	76	6,8%	269	24,1%	

ADIPOQ rs2241766 T>G Recessivo (GG Vs TG+TT)								
		TG+TT		GG		Total		P value
		Contagem	N %	Contagem	N %	Contagem	N %	
Sexo	Feminino	702	62,8%	16	1,4%	718	64,2%	0,137
	Masculino	396	35,4%	4	0,4%	400	35,8%	
Transtorno Neurocognitivo	Não	956	85,5%	18	1,6%	974	87,1%	0,698
	Sim	142	12,7%	2	0,2%	144	12,9%	
Transtorno Neurocognitivo	Maior	109	75,7%	2	1,4%	111	77,1%	0,437
	Leve	33	22,9%	0	0,0%	33	22,9%	
Idade (anos)	> 80 anos	825	73,8%	13	1,2%	838	75,0%	0,300
	≥ 80 anos	273	24,4%	7	0,6%	280	25,0%	
Idade (anos)	60 a 69 anos	491	45,1%	8	0,7%	499	45,9%	0,633
	70 a 79 anos	304	27,9%	5	0,5%	309	28,4%	

	80 anos ou mais	273	25,1%	7	0,6%	280	25,7%	
Acidente Vascular Encefálico	Não	1010	90,3%	17	1,5%	1027	91,9%	0,258
	Sim	88	7,9%	3	0,3%	91	8,1%	
Hipertensão Arterial Sistêmica	Não	348	31,2%	8	0,7%	356	31,9%	0,431
	Sim	749	67,1%	12	1,1%	761	68,1%	
Eventos cardiovasculares	Não	833	74,6%	14	1,3%	847	75,9%	0,534
	Sim	263	23,6%	6	0,5%	269	24,1%	

ADIPOQ rs1501299 G>T Aditivo (GG Vs TG Vs TT)

		GG		TG		TT		Total		P value
		Contagem	N %	Contagem	N %	Contagem	N %	Contagem	N %	
Sexo	Feminino	351	31,4%	302	27,0%	65	5,8%	718	64,2%	0,161
	Masculino	174	15,6%	180	16,1%	46	4,1%	400	35,8%	
Transtorno Neurocognitivo	Não	456	40,8%	419	37,5%	99	8,9%	974	87,1%	0,790
	Sim	69	6,2%	63	5,6%	12	1,1%	144	12,9%	
Transtorno Neurocognitivo	Maior	56	38,9%	44	30,6%	11	7,6%	111	77,1%	0,138
	Leve	13	9,0%	19	13,2%	1	0,7%	33	22,9%	
Idade (anos)	> 80 anos	388	34,7%	355	31,8%	95	8,5%	838	75,0%	0,024
	≥ 80 anos	137	12,3%	127	11,4%	16	1,4%	280	25,0%	
Idade (anos)	60 a 69 anos	226	20,8%	214	19,7%	59	5,4%	499	45,9%	0,073
	70 a 79 anos	151	13,9%	125	11,5%	33	3,0%	309	28,4%	
	80 anos ou mais	137	12,6%	127	11,7%	16	1,5%	280	25,7%	
	Não	477	42,7%	448	40,1%	102	9,1%	1027	91,9%	0,480

Acidente Vascular Encefálico	Sim	48	4,3%	34	3,0%	9	0,8%	91	8,1%	
Hipertensão Arterial Sistêmica	Não	149	13,3%	168	15,0%	39	3,5%	356	31,9%	0,062
	Sim	376	33,7%	313	28,0%	72	6,4%	761	68,1%	
Eventos cardiovasculares	Não	397	35,6%	368	33,0%	82	7,3%	847	75,9%	0,860
	Sim	126	11,3%	114	10,2%	29	2,6%	269	24,1%	

ADIPOQ rs1501299 G>T Dominante (TT+TG Vs GG)								
		GG		TT+GG		Total		P value
		Contage m	N%	Contage m	N%	Contage m	N%	
Sexo	Feminino	351	31,4%	367	32,8%	718	64,2%	0,084
	Masculino	174	15,6%	226	20,2%	400	35,8%	
Transtorno Neurocognitivo	Não	456	40,8%	518	46,3%	974	87,1%	0,805
	Sim	69	6,2%	75	6,7%	144	12,9%	
Transtorno Neurocognitivo	Maior	56	38,9%	55	38,2%	111	77,1%	0,264
	Leve	13	9,0%	20	13,9%	33	22,9%	
Idade (anos)	> 80 anos	388	34,7%	450	40,3%	838	75,0%	0,446
	≥ 80 anos	137	12,3%	143	12,8%	280	25,0%	
Idade (anos)	60 a 69 anos	226	20,8%	273	25,1%	499	45,9%	0,494
	70 a 79 anos	151	13,9%	158	14,5%	309	28,4%	
	80 anos ou mais	137	12,6%	143	13,1%	280	25,7%	
	Não	477	42,7%	550	49,2%	1027	91,9%	0,248

Acidente Vascular Encefálico	Sim	48	4,3%	43	3,8%	91	8,1%	
Hipertensão Arterial Sistêmica	Não	149	13,3%	207	18,5%	356	31,9%	0,018
	Sim	376	33,7%	385	34,5%	761	68,1%	
Eventos cardiovasculares	Não	397	35,6%	450	40,3%	847	75,9%	0,993
	Sim	126	11,3%	143	12,8%	269	24,1%	

ADIPOQ rs1501299 G>T Recessivo (TT Vs TG+GG)								
		TG+GG		TT		Total		P value
		Contage m	N%	Contage m	N%	Contage m	N%	
Sexo	Feminino	653	58,4%	65	5,8%	718	64,2%	0,190
	Masculino	354	31,7%	46	4,1%	400	35,8%	
Transtorno Neurocognitiv o	Não	875	78,3%	99	8,9%	974	87,1%	0,493
	Sim	132	11,8%	12	1,1%	144	12,9%	
Transtorno Neurocognitiv o	Maior	100	69,4%	11	7,6%	111	77,1%	0,209
	Leve	32	22,2%	1	0,7%	33	22,9%	

Idade (anos)	> 80 anos	743	66,5%	95	8,5%	838	75,0%	0,006
	≥ 80 anos	264	23,6%	16	1,4%	280	25,0%	
Idade (anos)	60 a 69 anos	440	40,4%	59	5,4%	499	45,9%	0,021
	70 a 79 anos	276	25,4%	33	3,0%	309	28,4%	
	80 anos ou mais	264	24,3%	16	1,5%	280	25,7%	
Acidente Vascular Encefálico	Não	925	82,7%	102	9,1%	1027	91,9%	0,990
	Sim	82	7,3%	9	0,8%	91	8,1%	
Hipertensão Arterial Sistêmica	Não	317	28,4%	39	3,5%	356	31,9%	0,437
	Sim	689	61,7%	72	6,4%	761	68,1%	
Eventos cardiovasculares	Não	765	68,5%	82	7,3%	847	75,9%	0,600
	Sim	240	21,5%	29	2,6%	269	24,1%	

ADIPOQ rs17300539 G>A Aditivo (GG Vs GA Vs AA)

		GG		GA	AA		Total			P value
		Contagem	N%	Contagem	N%	Contagem	N%	Contagem	N%	
Sexo	Feminino	609	54,5%	104	9,3%	5	0,4%	718	64,2%	0,618
	Masculino	335	30,0%	60	5,4%	5	0,4%	400	35,8%	
Transtorno Neurocognitivo	Não	822	73,5%	142	12,7%	10	0,9%	974	87,1%	0,467
	Sim	122	10,9%	22	2,0%	0	0,0%	144	12,9%	
Transtorno Neurocognitivo	Maior	92	63,9%	19	13,2%	0	0,0%	111	77,1%	0,261
	Leve	30	20,8%	3	2,1%	0	0,0%	33	22,9%	
Idade (anos)	> 80 anos	704	63,0%	124	11,1%	10	0,9%	838	75,0%	178
	≥ 80 anos	240	21,5%	40	3,6%	0	0,0%	280	25,0%	
Idade (anos)	60 a 69 anos	419	38,5%	74	6,8%	6	0,6%	499	45,9%	0,492
	70 a 79 anos	259	23,8%	47	4,3%	3	0,3%	309	28,4%	
	80 anos ou mais	240	22,1%	40	3,7%	0	0,0%	280	25,7%	

Acidente Vascular Encefálico	Não	870	77,8%	147	13,1%	10	0,9%	1027	91,9%	0,352
	Sim	74	6,6%	17	1,5%	0	0,0%	91	8,1%	
Hipertensão Arterial Sistêmica	Não	297	26,6%	55	4,9%	4	0,4%	356	31,9%	0,750
	Sim	646	57,8%	109	9,8%	6	0,5%	761	68,1%	
Eventos cardiovasculares	Não	721	64,6%	117	10,5%	9	0,8%	847	75,9%	0,206
	Sim	221	19,8%	47	4,2%	1	0,1%	269	24,1%	

ADIPOQ rs17300539 G>A Dominante (AA+GA Vs GG)

		GG		AA+GA		Total		P value
		Contagem	N%	Contagem	N%	Contagem	N%	
Sexo	Feminino	609	54,5%	109	9,7%	718	64,2%	0,636
	Masculino	335	30,0%	65	5,8%	400	35,8%	
Transtorno Neurocognitivo	Não	822	73,5%	152	13,6%	974	87,1%	0,919
	Sim	122	10,9%	22	2,0%	144	12,9%	
Transtorno Neurocognitivo	Maior	92	63,9%	19	13,2%	111	77,1%	0,261
	Leve	30	20,8%	3	2,1%	33	22,9%	
Idade (anos)	> 80 anos	704	63,0%	134	12,0%	838	75,0%	496
	≥ 80 anos	240	21,5%	40	3,6%	280	25,0%	
Idade (anos)	60 a 69 anos	419	38,5%	80	7,4%	499	45,9%	0,773
	70 a 79 anos	259	23,8%	50	4,6%	309	28,4%	
	80 anos ou mais	240	22,1%	40	3,7%	280	25,7%	
Acidente Vascular Encefálico	Não	870	77,8%	157	14,0%	1027	91,9%	0,392
	Sim	74	6,6%	17	1,5%	91	8,1%	
	Não	297	26,6%	59	5,3%	356	31,9%	

Hipertensão Arterial Sistêmica	Sim	646	57,8%	115	10,3%	761	68,1%	0,530
Eventos cardiovasculares	Não	721	64,6%	126	11,3%	847	75,9%	0,242
	Sim	221	19,8%	48	4,3%	269	24,1%	

ADIPOQ rs17300539 G>A Recessivo (AA Vs GA+GG)								
		GA+GG		AA		Total		P value
		Contagem	N%	Contagem	N%	Contagem	N%	
Sexo	Feminino	713	63,8%	5	0,4%	718	64,2%	0,346
	Masculino	395	35,3%	5	0,4%	400	35,8%	
Transtorno Neurocognitivo	Não	964	86,2%	10	0,9%	974	87,1%	0,222
	Sim	144	12,9%	0	0,0%	144	12,9%	
Transtorno Neurocognitivo	Maior	111	77,1%	0	0,0%	111	77,1%	-
	Leve	33	22,9%	0	0,0%	33	22,9%	
Idade (anos)	> 80 anos	828	74,1%	10	0,9%	838	75,0%	0,066 ^a
	≥ 80 anos	280	25,0%	0	0,0%	280	25,0%	
Idade (anos)	60 a 69 anos	493	45,3%	6	0,6%	499	45,9%	0,195
	70 a 79 anos	306	28,1%	3	0,3%	309	28,4%	
	80 anos ou mais	280	25,7%	0	0,0%	280	25,7%	
Acidente Vascular Encefálico	Não	1017	91,0%	10	0,9%	1027	91,9%	0,344
	Sim	91	8,1%	0	0,0%	91	8,1%	
	Não	352	31,5%	4	0,4%	356	31,9%	0,579

Hipertensão Arterial Sistêmica	Sim	755	67,6%	6	0,5%	761	68,1%	
Eventos cardiovasculares	Não	838	75,1%	9	0,8%	847	75,9%	0,295
	Sim	268	24,0%	1	0,1%	269	24,1%	

ADIPOQ rs266729 C>G Aditivo (CC Vs CG Vs GG)

		CC		CG		GG		Total		P value
		Contagem	N%	Contagem	N%	Contagem	N%	Contagem	N%	
Sexo	Feminino	434	38,8%	249	22,3%	35	3,1%	718	64,2%	0,329
	Masculino	234	20,9%	138	12,3%	28	2,5%	400	35,8%	
Transtorno Neurocognitivo	Não	583	52,1%	337	30,1%	54	4,8%	974	87,1%	0,939
	Sim	85	7,6%	50	4,5%	9	0,8%	144	12,9%	
Transtorno Neurocognitivo	Maior	63	43,8%	42	29,2%	6	4,2%	111	77,1%	0,312
	Leve	22	15,3%	8	5,6%	3	2,1%	33	22,9%	
Idade (anos)	> 80 anos	520	46,5%	273	24,4%	45	4,0%	838	75,0%	0,025
	≥ 80 anos	148	13,2%	114	10,2%	18	1,6%	280	25,0%	
Idade (anos)	60 a 69 anos	309	28,4%	165	15,2%	25	2,3%	499	45,9%	0,104
	70 a 79 anos	190	17,5%	99	9,1%	20	1,8%	309	28,4%	
	80 anos ou mais	148	13,6%	114	10,5%	18	1,7%	280	25,7%	
Acidente Vascular Encefálico	Não	613	54,8%	356	31,8%	58	5,2%	1027	91,9%	0,990
	Sim	55	4,9%	31	2,8%	5	0,4%	91	8,1%	
	Não	209	18,7%	128	11,5%	19	1,7%	356	31,9%	

Hipertensão Arterial Sistêmica	Sim	459	41,1%	258	23,1%	44	3,9%	761	68,1%	0,784
Eventos cardiovasculares	Não	513	46,0%	289	25,9%	45	4,0%	847	75,9%	0,526
	Sim	154	13,8%	97	8,7%	18	1,6%	269	24,1%	

ADIPOQ rs266729 C>G Dominante (GG+CG Vs CC)

		CC		GG+CG		Total		P value
	Contagem	N%	Contagem	N%	Contagem	N%		
Sexo	Feminino	434	38,8%	284	25,4%	718	64,2%	0,525
	Masculino	234	20,9%	166	14,8%	400	35,8%	
Transtorno Neurocognitivo	Não	583	52,1%	391	35,0%	974	87,1%	0,850
	Sim	85	7,6%	59	5,3%	144	12,9%	
Transtorno Neurocognitivo	Maior	63	43,8%	48	33,3%	111	77,1%	0,309
	Leve	22	15,3%	11	7,6%	33	22,9%	
Idade (anos)	> 80 anos	520	46,5%	318	28,4%	838	75,0%	0,007
	≥ 80 anos	148	13,2%	132	11,8%	280	25,0%	
Idade (anos)	60 a 69 anos	309	28,4%	190	17,5%	499	45,9%	0,033
	70 a 79 anos	190	17,5%	119	10,9%	309	28,4%	
	80 anos ou mais	148	13,6%	132	12,1%	280	25,7%	
Acidente Vascular Encefálico	Não	613	54,8%	414	37,0%	1027	91,9%	0,889
	Sim	55	4,9%	36	3,2%	91	8,1%	
	Não	209	18,7%	147	13,2%	356	31,9%	0,610

Hipertensão Arterial Sistêmica	Sim	459	41,1%	302	27,0%	761	68,1%	
Eventos cardiovasculares	Não	513	46,0%	334	29,9%	847	75,9%	0,334
	Sim	154	13,8%	115	10,3%	269	24,1%	

ADIPOQ rs266729 C>G Recessivo (GG Vs CG+CC)								
		CG+CC		GG		Total		P value
		Contagem	N%	Contagem	N%	Contagem	N%	
Sexo	Feminino	683	61,1%	35	3,1%	718	64,2%	0,140
	Masculino	372	33,3%	28	2,5%	400	35,8%	
Transtorno Neurocognitivo	Não	920	82,3%	54	4,8%	974	87,1%	0,732
	Sim	135	12,1%	9	0,8%	144	12,9%	
Transtorno Neurocognitivo	Maior	105	72,9%	6	4,2%	111	77,1%	0,443
	Leve	30	20,8%	3	2,1%	33	22,9%	
Idade (anos)	> 80 anos	793	70,9%	45	4,0%	838	75,0%	0,506
	≥ 80 anos	262	23,4%	18	1,6%	280	25,0%	
Idade (anos)	60 a 69 anos	474	43,6%	25	2,3%	499	45,9%	0,598
	70 a 79 anos	289	26,6%	20	1,8%	309	28,4%	
	80 anos ou mais	262	24,1%	18	1,7%	280	25,7%	
Acidente Vascular Encefálico	Não	969	86,7%	58	5,2%	1027	91,9%	0,952
	Sim	86	7,7%	5	0,4%	91	8,1%	
	Não	337	30,2%	19	1,7%	356	31,9%	

Hipertensão Arterial Sistêmica	Sim	717	64,2%	44	3,9%	761	68,1%	0,764
Eventos cardiovasculares	Não	802	71,9%	45	4,0%	847	75,9%	0,393
	Sim	251	22,5%	18	1,6%	269	24,1%	

Obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m²)

		Não		Sim		Total		P value	
		Contage	N%	Contage	N%	Contage	N%		
		m		m		m			
ADIPOQ rs2241766 T>G Aditivo (TT Vs TG Vs GG)	TT	515	49,7%	245	23,6%	760	73,4%	0,239	
	TG	188	18,1%	70	6,8%	258	24,9%		
	GG	11	1,1%	7	0,7%	18	1,7%		
	Total	714	68,9%	322	31,1%	1036	100,0%		
ADIPOQ rs2241766TT T>G DominanteTG+GG (GG+TG Vs TT)	Total	515	49,7%	245	23,6%	760	73,4%	0,182	
	TG+GG	199	19,2%	77	7,4%	276	26,6%		
	Total	714	68,9%	322	31,1%	1036	100,0%		
ADIPOQ rs2241766TG+TT T>G Recessivo (GGGG Vs TG+TT)	TG+TT	703	67,9%	315	30,4%	1018	98,3%	0,470	
	GGGG	11	1,1%	7	0,7%	18	1,7%		
	Total	714	68,9%	322	31,1%	1036	100,0%		
ADIPOQ rs1501299 G>T Aditivo (GG Vs TG Vs TT)	GG	337	32,5%	147	14,2%	484	46,7%	0,109	
	TG	316	30,5%	134	12,9%	450	43,4%		
	TT	61	5,9%	41	4,0%	102	9,8%		
	Total	714	68,9%	322	31,1%	1036	100,0%		
ADIPOQ rs1501299GG G>T DominanteTT+TG (TT+TG Vs GG)	TT+TG	337	32,5%	147	14,2%	484	46,7%	0,644	
	TT+TG	377	36,4%	175	16,9%	552	53,3%		
	Total	714	68,9%	322	31,1%	1036	100,0%		
ADIPOQ rs1501299TG+GG G>T Recessivo (TTTT Vs TG+GG)	TG+GG	653	63,0%	281	27,1%	934	90,2%	0,036	
	TTTT	61	5,9%	41	4,0%	102	9,8%		
	Total	714	68,9%	322	31,1%	1036	100,0%		
		GG	604	58,3%	270	26,1%	874	84,4%	0,680
		GA	105	10,1%	48	4,6%	153	14,8%	

ADIPOQ rs17300539AA	5	0,5%	4	0,4%	9	0,9%	
G>A Aditivo (GG Vs GA Vs AA) Total	714	68,9%	322	31,1%	1036	100,0%	
ADIPOQ rs17300539GG	604	58,3%	270	26,1%	874	84,4%	
G>A DominanteAA+GA (AA+GA Vs GG) Total	110	10,6%	52	5,0%	162	15,6%	0,761
ADIPOQ rs17300539GA+GG	709	68,4%	318	30,7%	1027	99,1%	
G>A Recessive (AAAA Vs GA+GG) Total	5	0,5%	4	0,4%	9	0,9%	0,384
ADIPOQ rs266729 CC	417	40,3%	204	19,7%	621	59,9%	
C>G Aditivo (CC Vs CG Vs GG) CG	247	23,8%	106	10,2%	353	34,1%	
CG Vs GG) Total	50	4,8%	12	1,2%	62	6,0%	0,079
ADIPOQ rs266729CC	417	40,3%	204	19,7%	621	59,9%	
C>G DominanteGG+CG (GG+CG Vs CC) Total	297	28,7%	118	11,4%	415	40,1%	0,132
ADIPOQ rs266729CG+CC	664	64,1%	310	29,9%	974	94,0%	
C>G Recessivo (GGGG Vs CG+CC) Total	50	4,8%	12	1,2%	62	6,0%	0,040

Classificação IMC (OMS)

		Baixo peso		Eutrofia		Sobrepeso		Obesidade		Total	P value
		Contage m	N%	Contage m	N%	Contage m	N%	Contage m	N%	Contage m	N%
ADIPOQ	TT	11	1,1%	204	19,7%	298	28,8%	245	23,7%	758	73,3%
rs2241766	T>G TG	5	0,5%	62	6,0%	121	11,7%	70	6,8%	258	25,0%
Aditivo (TT Vs GG)	Total	1	0,1%	4	0,4%	6	0,6%	7	0,7%	18	1,7%
		17	1,6%	270	26,1%	425	41,1%	322	31,1%	1034	100,0%
ADIPOQ	TT	11	1,1%	204	19,7%	298	28,8%	245	23,7%	758	73,3%
rs2241766	T>G TG+GG	6	0,6%	66	6,4%	127	12,3%	77	7,4%	276	26,7%
Dominante (GG+TG Vs TT)	Total	17	1,6%	270	26,1%	425	41,1%	322	31,1%	1034	100,0%
ADIPOQ	TG+TT	16	1,5%	266	25,7%	419	40,5%	315	30,5%	1016	98,3%
rs2241766	T>G GG	1	0,1%	4	0,4%	6	0,6%	7	0,7%	18	1,7%
Recessivo (GG Vs TG+TT)	Total	17	1,6%	270	26,1%	425	41,1%	322	31,1%	1034	100,0%
ADIPOQ	GG	8	0,8%	126	12,2%	202	19,5%	147	14,2%	483	46,7%
rs1501299	G>T TG	6	0,6%	121	11,7%	189	18,3%	134	13,0%	450	43,5%
Aditivo (GG Vs TT)	Total	3	0,3%	23	2,2%	34	3,3%	41	4,0%	101	9,8%
		17	1,6%	270	26,1%	425	41,1%	322	31,1%	1034	100,0%
ADIPOQ	GG	8	0,8%	126	12,2%	202	19,5%	147	14,2%	483	46,7%
rs1501299	G>T TT+TG	9	0,9%	144	13,9%	223	21,6%	175	16,9%	551	53,3%

Dominante (TT+TG Vs GG)	Total	17	1,6%	270	26,1%	425	41,1%	322	31,1%	1034	100,0%	
ADIPOQ	TG+GG	14	1,4%	247	23,9%	391	37,8%	281	27,2%	933	90,2%	
rs1501299 G>T	TT	3	0,3%	23	2,2%	34	3,3%	41	4,0%	101	9,8%	0,094
Recessivo (TT Vs TG+GG)	Total	17	1,6%	270	26,1%	425	41,1%	322	31,1%	1034	100,0%	
ADIPOQ	GG	13	1,3%	232	22,4%	357	34,5%	270	26,1%	872	84,3%	
rs17300539 G>A	GA	4	0,4%	35	3,4%	66	6,4%	48	4,6%	153	14,8%	0,746
Aditivo (GG Vs AA)	AA	0	0,0%	3	0,3%	2	0,2%	4	0,4%	9	0,9%	
GA Vs AA)	Total	17	1,6%	270	26,1%	425	41,1%	322	31,1%	1034	100,0%	
ADIPOQ	GG	13	1,3%	232	22,4%	357	34,5%	270	26,1%	872	84,3%	
rs17300539 G>A	AA+GA	4	0,4%	38	3,7%	68	6,6%	52	5,0%	162	15,7%	0,704
Dominante (AA+GA Vs GG)	Total	17	1,6%	270	26,1%	425	41,1%	322	31,1%	1034	100,0%	
ADIPOQ	GA+GG	17	1,6%	267	25,8%	423	40,9%	318	30,8%	1025	99,1%	
rs17300539 G>A	AA	0	0,0%	3	0,3%	2	0,2%	4	0,4%	9	0,9%	0,652
Recessivo (AA Vs GA+GG)	Total	17	1,6%	270	26,1%	425	41,1%	322	31,1%	1034	100,0%	
ADIPOQ	CC	9	0,9%	149	14,4%	258	25,0%	204	19,7%	620	60,0%	
rs266729 C>G	CG	6	0,6%	97	9,4%	144	13,9%	106	10,3%	353	34,1%	0,122
Aditivo (CC Vs CG)	GG	2	0,2%	24	2,3%	23	2,2%	12	1,2%	61	5,9%	
CG Vs GG)	Total	17	1,6%	270	26,1%	425	41,1%	322	31,1%	1034	100,0%	
ADIPOQ	CC	9	0,9%	149	14,4%	258	25,0%	204	19,7%	620	60,0%	
rs266729 C>G	GG+CG	8	0,8%	121	11,7%	167	16,2%	118	11,4%	414	40,0%	0,207
Dominante (GG+CG Vs CC)	Total	17	1,6%	270	26,1%	425	41,1%	322	31,1%	1034	100,0%	
	CG+CC	15	1,5%	246	23,8%	402	38,9%	310	30,0%	973	94,1%	0,040

Classificação IMC (Lipschitz)

			Baixo peso		Peso adequado		Sobrepeso		P value
			Contag em	N%	Contag em	N%	Contag em	N%	
ADIPOQ	TT		77	7,4%	267	25,8%	416	40,2%	0,169
rs2241766	T>G	TG	21	2,0%	100	9,7%	137	13,2%	
Aditivo (TT Vs TG Vs GG)	GG	Total	4	0,4%	3	0,3%	11	1,1%	
ADIPOQ	TT		77	7,4%	267	25,8%	416	40,2%	0,758
rs2241766	T>G	TG+GG	25	2,4%	103	9,9%	148	14,3%	
Dominante (GG+TG Vs TT)		Total	102	9,8%	370	35,7%	564	54,4%	
ADIPOQ	TG+TT		98	9,5%	367	35,4%	553	53,4%	0,088
rs2241766	T>G	GG	4	0,4%	3	0,3%	11	1,1%	
Recessivo (GG Vs TG+TT)		Total	102	9,8%	370	35,7%	564	54,4%	
ADIPOQ	GG		49	4,7%	173	16,7%	262	25,3%	0,737
rs1501299	G>T	TG	44	4,2%	166	16,0%	240	23,2%	
Aditivo (GG Vs TG Vs TT)	TT	Total	9	0,9%	31	3,0%	62	6,0%	
ADIPOQ	GG		49	4,7%	173	16,7%	262	25,3%	0,957
rs1501299	G>T	TT+TG	53	5,1%	197	19,0%	302	29,2%	
Dominante (TT+TG Vs GG)		Total	102	9,8%	370	35,7%	564	54,4%	
		TG+GG	93	9,0%	339	32,7%	502	48,5%	0,396

ADIPOQ	TT	9	0,9%	31	3,0%	62	6,0%	
rs1501299	G>T							
Recessivo (TT Vs Total TG+GG)		102	9,8%	370	35,7%	564	54,4%	
ADIPOQ	GG	89	8,6%	306	29,5%	479	46,2%	
rs17300539	G>A GA	12	1,2%	60	5,8%	81	7,8%	0,768
Aditivo (GG Vs GA Vs AA)		1	0,1%	4	0,4%	4	0,4%	
Total		102	9,8%	370	35,7%	564	54,4%	
ADIPOQ	GG	89	8,6%	306	29,5%	479	46,2%	
rs17300539	G>A AA+GA	13	1,3%	64	6,2%	85	8,2%	0,459
Dominante (AA+GA Vs GG)		102	9,8%	370	35,7%	564	54,4%	
ADIPOQ	GA+GG	101	9,7%	366	35,3%	560	54,1%	
rs17300539	G>A AA	1	0,1%	4	0,4%	4	0,4%	0,829
Recessivo (AA Vs GA+GG)		102	9,8%	370	35,7%	564	54,4%	
ADIPOQ	rs266729 CC	50	4,8%	228	22,0%	343	33,1%	
C>G	Aditivo (CC CG)	42	4,1%	119	11,5%	192	18,5%	0,117
Vs CG Vs GG)		10	1,0%	23	2,2%	29	2,8%	
Total		102	9,8%	370	35,7%	564	54,4%	
ADIPOQ	rs266729 CC	50	4,8%	228	22,0%	343	33,1%	
C>G	Dominante GG+CG	52	5,0%	142	13,7%	221	21,3%	0,058
(GG+CG Vs CC)		102	9,8%	370	35,7%	564	54,4%	
ADIPOQ	rs266729 CG+CC	92	8,9%	347	33,5%	535	51,6%	
C>G	Recessivo GG	10	1,0%	23	2,2%	29	2,8%	0,183
(GG Vs CG+CC)		102	9,8%	370	35,7%	564	54,4%	

Classificação IMC (CDH)

		Baixo peso		Peso adequado		Sobrepeso		Total		P value
		Contage	N%	Contage	N%	Contage	N%	Contage	N%	
		m		m		m		m		
ADIPOQ	TT	0	0,0%	760	73,4%	0	0,0%	760	73,4%	
rs2241766 T>G	TG	0	0,0%	258	24,9%	0	0,0%	258	24,9%	
Aditivo (TT Vs TG Vs GG)	Total	0	0,0%	1036	100,0%	0	0,0%	1036	100,0%	-
ADIPOQ	TT	0	0,0%	760	73,4%	0	0,0%	760	73,4%	
rs2241766 T>G	TG+GG	0	0,0%	276	26,6%	0	0,0%	276	26,6%	-
Dominante (GG+TG Vs TT)	Total	0	0,0%	1036	100,0%	0	0,0%	1036	100,0%	
ADIPOQ	TG+TT	0	0,0%	1018	98,3%	0	0,0%	1018	98,3%	
rs2241766 T>G	GG	0	0,0%	18	1,7%	0	0,0%	18	1,7%	-
Recessivo (GG Vs TG+TT)	Total	0	0,0%	1036	100,0%	0	0,0%	1036	100,0%	
ADIPOQ	GG	0	0,0%	484	46,7%	0	0,0%	484	46,7%	
rs1501299 G>T	TG	0	0,0%	450	43,4%	0	0,0%	450	43,4%	
Aditivo (GG Vs TG Vs TT)	Total	0	0,0%	1036	100,0%	0	0,0%	1036	100,0%	-
ADIPOQ	GG	0	0,0%	484	46,7%	0	0,0%	484	46,7%	
rs1501299 G>T	TT+TG	0	0,0%	552	53,3%	0	0,0%	552	53,3%	-

Dominante										
(TT+TG Vs GG)	Total	0	0,0%	1036	100,0%	0	0,0%	1036	100,0%	
ADIPOQ	TG+GG	0	0,0%	934	90,2%	0	0,0%	934	90,2%	
rs1501299 G>T	TT	0	0,0%	102	9,8%	0	0,0%	102	9,8%	-
Recessivo	(TT									
Vs TG+GG)	Total	0	0,0%	1036	100,0%	0	0,0%	1036	100,0%	-
ADIPOQ	GG	0	0,0%	874	84,4%	0	0,0%	874	84,4%	
rs17300539	GA	0	0,0%	153	14,8%	0	0,0%	153	14,8%	
G>A	Aditivo AA	0	0,0%	9	0,9%	0	0,0%	9	0,9%	-
(GG Vs GA Vs										
AA)	Total	0	0,0%	1036	100,0%	0	0,0%	1036	100,0%	
ADIPOQ	GG	0	0,0%	874	84,4%	0	0,0%	874	84,4%	
rs17300539	AA+GA	0	0,0%	162	15,6%	0	0,0%	162	15,6%	
G>A										
Dominante										
(AA+GA	Vs									
GG)	Total	0	0,0%	1036	100,0%	0	0,0%	1036	100,0%	-
ADIPOQ	GA+GG	0	0,0%	1027	99,1%	0	0,0%	1027	99,1%	
rs17300539	AA	0	0,0%	9	0,9%	0	0,0%	9	0,9%	
G>A Recessive										
(AA	Vs									
GA+GG)	Total	0	0,0%	1036	100,0%	0	0,0%	1036	100,0%	-
ADIPOQ	CC	0	0,0%	621	59,9%	0	0,0%	621	59,9%	
rs266729 C>G	CG	0	0,0%	353	34,1%	0	0,0%	353	34,1%	-
Aditivo (CC Vs	GG	0	0,0%	62	6,0%	0	0,0%	62	6,0%	
CG Vs GG)	Total	0	0,0%	1036	100,0%	0	0,0%	1036	100,0%	

ADIPOQ	CC	0	0,0%	621	59,9%	0	0,0%	621	59,9%	
rs266729	C>G	GG+CG	0	0,0%	415	40,1%	0	0,0%	415	40,1%
Dominante										
(GG+CG	Vs	Total	0	0,0%	1036	100,0%	0	0,0%	1036	100,0%
CC)										
ADIPOQ	CG+CC	0	0,0%	974	94,0%	0	0,0%	974	94,0%	
rs266729	C>G	GG	0	0,0%	62	6,0%	0	0,0%	62	6,0%
Recessivo (GG										
Vs	CG+CC)	Total	0	0,0%	1036	100,0%	0	0,0%	1036	100,0%
