



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

PAOLA SOSSAI AGUIAR

**INVESTIGAÇÃO DO POLIMORFISMO rs7903146 NO GENE *TCF7L2*
COMO BIOMARCADOR DE TRANSTORNO NEUROCOGNITIVO**

VITÓRIA, ES

2021

PAOLA SOSSAI AGUIAR

**INVESTIGAÇÃO DO POLIMORFISMO rs7903146 NO GENE *TCF7L2*
COMO BIOMARCADOR DE TRANSTORNO NEUROCOGNITIVO**

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. Dra. Flávia Imbroisi Valle Errera

VITÓRIA, ES

2021

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

A282i Aguiar, Paola Sossai, 1991-
Investigação do polimorfismo rs7903146 no gene TCF7L2
como biomarcador de Transtorno Neurocognitivo / Paola Sossai
Aguiar. - 2021.
127 f. : il.

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

1. Via de Sinalização Wnt. 2. Proteína 2 Semelhante ao Fator
7 de Transcrição. 3. Genótipo. 4. Polimorfismo. 5. Demência. I.
Errera, Flávia Imbroisi Valle. II. Universidade Federal do
Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

PAOLA SOSSAI AGUIAR

**INVESTIGAÇÃO DO POLIMORFISMO rs7903146 NO GENE *TCF7L2*
COMO BIOMARCADOR DE TRANSTORNO NEUROCOGNITIVO**

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 01 de setembro de 2021.

Profa. Dra. Flávia Imbroisi Valle Errera
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientadora

Profa. Dra. Sônia Alves Gouvea
Universidade Federal do Espírito Santo

Prof. Dr. Carlos Magno da Costa
Maranduba
Universidade Federal de Juiz de Fora

VITÓRIA, ES

2021

Dedico este trabalho à minha família:
minha eterna base, meu alicerce.

AGRADECIMENTOS

À minha família, por acreditar nos meus sonhos, me elevar e proteger. Especialmente aos meus pais, Luziana e Pablo, meus maiores exemplos de dedicação e integridade, personificações do amor incondicional. Aos meus irmãos, Igor e Henzo, minha força e alegria. Ao meu amor, Viviane, e aos meus filhos caninos Nino e George, meu atol em meio a tanto mar revolto. Sem vocês nada seria possível. Aos meus amigos do grupo de pesquisa da pós-graduação, em especial aos meus amigos Karoliny Gomes Quirino, Estevão Carlos Barcelos e Laís Bride que foram imprescindíveis para a conclusão deste trabalho, por dividirem angustias e multiplicarem conhecimento durante todo o processo. Aos meus amigos da medicina, pelo apoio nesta dupla jornada. A todos que me amam, que mesmo saudosos, entenderam a minha ausência para dedicação a este tão sonhado projeto. A todos os meus professores ao longo da vida, todos somaram um degrau em minha escalada pelo conhecimento. Agradeço a todos aqueles que dedicam sua vida à ciência e permitem que ela mostre novos caminhos para cuidar da saúde humana, minha grande paixão. Em especial, agradeço à minha orientadora, Dra. Flávia Imbroisi Valle Errera, professora e pesquisadora que muito admiro, por confiar em minha competência quando eu mesma duvidei. À professora Lúcia Helena Sagrillo Pimassoni que me levou pela mão desde o início da minha caminhada na bioestatística e nas análises que apresento neste trabalho. Ao programa de Pós Graduação em Biotecnologia da UFES e todo seu corpo docente, pelos recursos oferecidos que me deram a oportunidade de desenvolver minhas capacidades para atuar em pesquisas. Agradeço a todos os colaboradores, grupos de pesquisa e às instituições de ensino, Universidade de São Paulo e Universidade da Califórnia San Diego, que trabalharam pelo desenvolvimento do Estudo SABE. E finalmente, às agências de apoio e financiamento FAPES e CAPES.

*“Na vida, não existe nada a temer,
mas a entender.” (Marie Curie)*

RESUMO

AGUIAR, P.S. Investigação do polimorfismo rs7903146 no gene *TCF7L2* como biomarcador de Transtorno Neurocognitivo, 2021. 127f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, UFES, Espírito Santo. Brasil.

O gene *TCF7L2*, associado a hiperglicemia, hiperinsulinemia e mais recentemente à diminuição de volume de regiões cerebrais, participa da via Wnt, um conjunto de vias de transdução conservadas e amplamente expressas em todo o organismo. Importante para a homeostase da glicose e para funções de crescimento, metabolismo e sobrevivência celular, esta via de sinalização exerce grande impacto no desenvolvimento e manutenção da função neuronal adequada no cérebro humano. Evidências recentes apontam para uma arquitetura genética compartilhada entre alterações metabólicas, a teoria do Diabetes Mellitus (DM) Tipo 2, e Transtorno Neurocognitivo (TNC) envolvendo o locus *TCF7L2*. A hiperinsulinemia cerebral relacionada a desregulações em vias de sinalização, principalmente a via Wnt, aceleraria o depósito de proteínas anormais no cérebro e diminuiria o metabolismo cerebral de glicose. A hipótese em investigação é a de que o polimorfismo rs7903146 no *TCF7L2*, o sinal GWAS mais forte para o DM Tipo 2, está associado ao risco de TNC. Participantes do estudo “Saúde, bem-estar e envelhecimento” (SABE), com dados completos sobre idade, sexo, DM e Acidente Vascular Encefálico (AVE) (N=1118), foram classificados para TNC utilizando a pontuação obtida no Mini Exame do Estado Mental (MEEM). Participantes que pontuaram abaixo da linha de corte (13) do MEEM foram considerados portadores de TNC (N=144). O TNC teve 1,62 vezes mais chance de ocorrer em homozigotos para o alelo C em comparação aos portadores dos demais genótipos ($\chi^2 = 7,189$; $P = 0,007$; OR 1,62 IC 95% 1,14–2,30). Dentre os de idade igual ou superior a 80 anos homozigotos para C tiveram média de 2 pontos mais baixa no MEEM ($P = 0,003$). Além do TNC, o alelo C também foi associado a obesidade ($\chi^2 = 7,198$; $P = 0,007$; OR 1,43 IC 95% 1,101–1,868 RR 1,282 IC 95% 1,069–1,537) e ao aumento da circunferência abdominal ($\chi^2 = 4,346$; $P = 0,037$; OR 1,296 IC 95% 1,02–1,66; RR 1,13 IC 95% 1,01–1,27). Por outro lado, o alelo T em homozigose foi associado ao DM ($\chi^2 = 7,00$; $P = 0,008$; OR 1,8 IC 95% 1,20–2,80; RR 1,50 IC 95% 1,10–2,00), assim como para o AVE ($\chi^2 = 7,143$; $P = 0,008$; OR 2,22 IC 95% 1,22–4,03; RR 1,10 IC 95% 1,01–1,21). A DM não foi associada ao risco de TNC. Os resultados encontrados reforçam a hipótese de que o TNC têm uma arquitetura genética complexa compartilhada com traços metabólicos.

Palavras-chave: Via de Sinalização Wnt. Proteína 2 Semelhante ao Fator 7 de Transcrição. Genótipo. Polimorfismo de Nucleotídeo Único. Demência.

INVESTIGATION OF rs7903146 POLYMORPHISM IN *TCF7L2* GENE AS A BIOMARKER OF NEUROCOGNITIVE DISORDER

ABSTRACT

AGUIAR, P.S. Investigation of rs7903146 polymorphism as a biomarker of Neurocognitive Disorder, 2021. 127f. Dissertation (Master in Biotechnology) - Postgraduation Biotechnological Programme, UFES, Espírito Santo. Brazil.

The *TCF7L2* gene, associated with hyperglycemia, hyperinsulinemia and, more recently, decreased volume of brain regions, participates in the Wnt pathway, a set of conserved and widely expressed transduction pathways throughout the body. Important for glucose homeostasis and for functions of growth, metabolism and cell survival, this pathway has great impact on the development and maintenance of adequate neuronal function in the human brain. Recent evidence points to a shared genetic architecture between metabolic alterations, the Diabetes Mellitus (DM) Type 2 theory, and Neurocognitive Disorder (NCD) involving the *TCF7L2* locus. Cerebral hyperinsulinemia related to dysregulation on signaling pathways, mainly the Wnt pathway, could accelerate the deposition of abnormal proteins in the brain and decrease brain glucose metabolism. The hypothesis under investigation is that the rs7903146 polymorphism in *TCF7L2*, the strongest GWAS signal for Type 2 DM, is associated with development of NCD. Participants in the study "Health, well-being and aging", with complete data on age, gender, DM and stroke (N=1118), were classified for NCD using the score obtained in the Mini Mental State Examination (MMSE). Participants who scored below the MMSE cutoff line (13) were considered to have NCD (N=144). NCD was 1.62 times more likely to occur in homozygotes for the C allele compared to carriers of other genotypes ($\chi^2 = 7.189$; $P = 0.007$; OR 1.62 95% CI 1.14 – 2.30). Among those aged 80 years and over, carriers homozygous for C scored a mean of 2 points lower on MMSE ($P = 0.003$). In addition to NCD, the C allele was also associated with obesity ($\chi^2 = 7.198$; $P = 0.007$; OR 1.43 95% CI 1.101–1.868 RR 1.282 95% CI 1.069–1.537) and increased waist circumference ($\chi^2 = 4.346$; $P = 0.037$; OR 1.296 95% CI 1.02-1.66; RR 1.13 95% CI 1.01-1.27). On the other hand, the T allele in homozygosis was shown to be a risk for hyperglycemia ($\chi^2 = 4.874$; $P = 0.027$; OR 1.59 95% CI 1.05–2.41; RR 1.04 95% CI 1.01- 1.08), DM ($\chi^2 = 7.00$; $P = 0.008$; OR 1.8 95% CI 1.20–2.80; RR 1.50 95% CI 1.10–2.00), and also for stroke ($\chi^2 = 7.143$; $P = 0.008$; OR 2.22 95% CI 1.22–4.03; RR 1.10 95% CI 1.01-1.21). DM was not associated with NCD risk. The results found support the hypothesis that the NCD have a complex genetic architecture shared with metabolic traits.

Key words: WNT Signaling Pathway. Transcription Factor 7-Like 2 Protein. Genotype. SNP. Dementia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Complexidade do envelhecimento e suas inúmeras influências	28
Figura 2. Acúmulo de proteínas disfuncionais em doenças demenciais	33
Figura 3. Sinalização da Via WNT	35
Figura 4. Metabolismo de proteínas através da Via WNT	36
Figura 5. Papel da Via WNT na fisiopatologia da demência	40
Figura 6. Estrutura do gene <i>TCF7L2</i>	41
Figura 7. Variantes genéticas do <i>TCF7L2</i> relacionados a DM2	44
Figura 8. Composição da amostra	49
Figura 9. Distribuição da amostra por anos de escolaridade de acordo com a presença de Transtorno Neurocognitivo	59
Figura 10. Incidência de TNC no modelo dominante para T	67
Figura 11. Média da pontuação no Mini-Exame do Estado Mental de acordo com o genótipo corrigida para a faixa etária	70

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Características comuns da senescência	24
Quadro 2. Alguns fatores responsáveis pela intolerância à glicose com o envelhecimento	25
Quadro 3. Classificação das teorias do envelhecimento segundo Arking	27
Quadro 4. Características relacionados ao locus <i>TCF7L2</i> em estudos GWAS	41
Quadro 5. Seções do instrumento utilizado para coleta de dados pelo Estudo SABE	48
Quadro 6. Diagnóstico de Síndrome de Fragilidade	51
Quadro 7. Critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica	53
Tabela 1. Descrição das características qualitativas da amostra por presença de Transtorno Neurocognitivo	55
Tabela 2. Descrição da amostra por presença de transtorno neurocognitivo. Características quantitativas dos idosos	56
Tabela 3. Descrição dos critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica de acordo com a presença de Transtorno Neurocognitivo	58
Tabela 4. Descrição dos critérios diagnósticos de Síndrome da Fragilidade de acordo com a presença de Transtorno Neurocognitivo	59
Tabela 5. Descrição dos critérios diagnósticos de Síndrome da Fragilidade por gravidade de Transtorno Neurocognitivo	60
Tabela 6. Descrição da amostra por presença de Transtorno Neurocognitivo. Características bioquímicas dos idosos	62
Tabela 7. Descrição da amostra completa. Genótipo para o rs7903146 do gene <i>TCF7L2</i>	62

Tabela 8. Descrição da amostra por idade em relação ao genótipo para o rs7903146 do gene TCFTL2	62
Tabela 9. Descrição da amostra por idade em relação ao genótipo para o rs7903146 do gene TCFTL2	62
Tabela 10. Descrição da amostra por presença de Diabetes Mellitus em relação ao genótipo <i>TCF7L2</i> rs7903146	63
Tabela 11. Descrição da amostra por presença de obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) em relação ao genótipo <i>TCF7L2</i> rs7903146	63
Tabela 12. Descrição da amostra por presença de Transtorno Neurocognitivo em relação ao genótipo <i>TCF7L2</i> rs7903146	64
Tabela 13. Descrição da amostra por gravidade de Transtorno Neurocognitivo em relação ao genótipo <i>TCF7L2</i> rs7903146	65
Tabela 14. Descrição da amostra por presença AVE em relação ao genótipo <i>TCF7L2</i> rs7903146	65
Tabela 15. Descrição da amostra por genótipo <i>TCF7L2</i> rs7903146 e presença de AVE e Transtorno Neurocognitivo	66
Tabela 16. Descrição da amostra por presença de critérios de Síndrome Metabólica em relação ao genótipo <i>TCF7L2</i> rs7903146 modelo dominante para T	66
Tabela 17. Descrição da amostra por genótipo <i>TCF7L2</i> rs7903146 e presença de Diabetes Mellitus e Transtorno Neurocognitivo	68
Tabela 18. Descrição da amostra por genótipo <i>TCF7L2</i> rs7903146 e presença de Transtorno Neurocognitivo e Diabetes Mellitus	68
Tabela 19. Descrição da amostra por genótipo <i>TCF7L2</i> rs7903146 e presença de Diabetes Mellitus e AVE	69
Tabela 20. Variáveis incluídas no modelo de regressão logística binária	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABraOM	Arquivo Brasileiro Online de Mutações
A β	Placas neuríticas com predomínio amiloide (do inglês <i>amyloid-beta</i>)
ACP2	Fosfatase ácida lisossômica (do inglês <i>Lysosomal acid phosphatase</i>)
AGBL2	Carboxipeptidase Citosólica 2 (do inglês <i>Cytosolic carboxypeptidase 2</i>)
AGEC	Produtos finais de glicação avançada (do inglês <i>advanced glycation end products</i>)
AKT	Proteína quinase B (do inglês <i>Protein kinase B, also known as AKT</i>)
APA	Associação Americana de Psiquiatria (do inglês <i>American Psychiatric Association</i>)
ApoE4	Apolipoproteína E4
APC	Polipose Adenomatosa do Colo (do inglês <i>Adenomatous Polyposis Coli</i>)
ATP III	Painel de Tratamento de Adultos III (do inglês <i>Adult Treatment Panel III</i>)
AVD	Atividades de Vida Diária
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CDH	Comitê de Dieta e Saúde (do inglês <i>Committee on Diet and Health</i>)
CID-10	10ª edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (do inglês <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Problems</i>)
CSNK1	Caseína Quinase 1 Alfa (do inglês <i>Casein kinase I isoform alpha</i>)
CTNNB1	Gene da beta-catenina (do inglês <i>beta-catenin gene</i>)

DCL	Doença por Corpúsculos de Lewy
DA	Doença de Alzheimer
DACL	Doença de Alzheimer com Corpúsculos de Lewy
DCB	Degeneração Corticobasal
DDP	Demência por Doença de Parkinson
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DM3	Diabetes Mellitus Tipo 3
DNA	Ácido Desoxirribonucleico (do inglês <i>Deoxyribonucleic acid</i>)
DP	Doença de Parkinson
DSM-IV	4ª Edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (do inglês 4th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
DSM-V	5ª Edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (do inglês 5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
DV	Doença Vascular
DVL	Proteínas Desgrenhadas (do inglês <i>Dishevelled Proteins</i>)
EMBL-EBI	Laboratório Europeu de Biologia Molecular - Instituto Europeu de Bioinformática (do inglês <i>European Molecular Biology Laboratory's - European Bioinformatics Institute</i>)
FZD	Receptor Transmembrana Frizzled
GLUT1	Transportador de Glicose 1 (do inglês <i>Glucose Transporter 1</i>)
GLUT3	Transportador de Glicose 3 (do inglês <i>Glucose Transporter 3</i>)

GSK3 β	Glicogênio Sintetase Quinase-3 Beta (do inglês <i>Glycogen synthase kinase 3 beta</i>)
GWAS	Estudos de associação por varredura genômica (do inglês <i>Genome-Wide Association Studies</i>)
HDAC1	Histona Desacetilase 1
HDL	Lipoproteína de alta densidade (do inglês <i>High Density Lipoprotein</i>)
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina (do inglês <i>Insulin Growth Factor</i>)
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (do inglês <i>Low Density Lipoprotein</i>)
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LRP	Proteína-1 Relacionada a Lipoproteína de Baixa Densidade (do inglês <i>Lipoprotein Receptor Related Protein</i>)
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MESH	Títulos de Assuntos Médicos (do inglês <i>Medical Subject Headings</i>)
NFT	Emaranhados Neurofibrilares (do inglês <i>Neurofibrillary tangles</i>)
NHGRI-EBI	Instituto nacional de pesquisa em genoma humano – Instituto Europeu de Bioinformática (do inglês <i>National Human Genome Research Institute - European Bioinformatics Institute</i>)
OMS	Organização Mundial da Saúde
UN	Nações Unidas (do inglês <i>United Nations</i>)
ONU	Organização das Nações Unidas

OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
P-TAU	Proteína Tau fosforilada
PA	Pressão Arterial
PCR	Proteína C Reativa
PET	Tomografia por Emissão de Póstron (do inglês Positron Emission Tomography)
PIB	Produto Interno Bruto
PNAD	Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios
PPA	Proteína Precursora Amiloide
PSEN1	Presenilina 1
PSEN1	Presenilina 2
QPAF	Questionário de Pfeffer para Atividades Funcionais
RDW	Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos (do inglês <i>Red Cell Distribution Width</i>)
SABE	Saúde, Bem-estar e Envelhecimento
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único (do inglês <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>)
TCF7L2	Fator de Transcrição 7 – tipo 2 (do inglês <i>Transcription Factor 7-like 2</i>)
TNC	Transtorno Neurocognitivo
TSH	Hormônio Tireoestimulante (do inglês <i>Thyroid-stimulating hormone</i>)
VIA WNT	Via de sinalização WNT (do inglês <i>Wingless Type Pathway</i>)
α -SYN	Alfa-Sinucleína (do inglês <i>Alfa-synuclein</i>)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	FISIOPATOLOGIA DO ENVELHECIMENTO NEURONAL E METABÓLICO.....	23
1.1.1	Epidemiologia da população idosa do Brasil.....	24
1.1.2	Alterações da senescência e seu impacto no funcionamento do cérebro....	24
1.2	DEMÊNCIA: SUBTIPOS, FATORES DE RISCO E DIAGNÓSTICO	30
1.3	VIA WNT: IMPACTO NA FISIOPATOLOGIA DA DEMÊNCIA.....	33
1.4	O GENE <i>TCF7L2</i> : IMPACTO NA FISIOPATOLOGIA DA DEMÊNCIA.....	40
2	OBJETIVOS.....	44
2.1	OBJETIVO GERAL.....	44
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	44
3	MÉTODO.....	45
3.1	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	45
3.2	COORTE DO ESTUDO	47
3.3	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E ANTROPOMÉTRICAS	48
3.4	SEQUENCIAMENTO GENÉTICO	54
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	54
4	RESULTADOS	56
4.2	IMPACTO DO GENÓTIPO rs7903146 NO TNC.....	64
4.3	REGRESSÃO LOGÍSTICA.....	72
5	DISCUSSÃO.....	74
6	CONCLUSÃO	79
7	REFERÊNCIAS	81
8	ANEXOS	104

1 INTRODUÇÃO

Em 2018, pela primeira vez na história, a população mundial acima de 65 anos superou a de crianças abaixo de 5 anos (UN, 2019). Segundo projeções demográficas da Organização das Nações Unidas (ONU), em 2050, 1 a cada 6 pessoas no mundo terá 65 anos ou mais (16%), na Europa e na América do Norte a estimativa é de 1 em cada 4 pessoas (25%). Esta proporção foi estimada em 1 a cada 11 pessoas (9%) em 2019 e a América Latina figura dentre as áreas com expectativa de dobrar a população idosa entre 2019 e 2050. O número de pessoas com idade igual ou superior a 80 anos está projetado para triplicar, de 143 milhões em 2019 para 426 milhões em 2050. Até 2025, o Brasil será o sexto país do mundo em número de idosos. Antecipando o impacto desta transição demográfica mundial, a Organização Mundial da Saúde (OMS) elege a pesquisa do envelhecimento saudável como um dos cinco objetivos estratégicos de seu plano de ação frente envelhecimento (WHO, 2017).

A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) define envelhecimento como

[...] um processo sequencial, individual, cumulativo, irreversível, universal, não patológico de deterioração de um organismo maduro, próprio a todos os membros de uma espécie, de maneira que o tempo o torne menos capaz de fazer frente ao estresse do meio ambiente. (BRASIL, 2006).

Esta redução progressiva da reserva funcional, também conhecida como senescência, é uma marcha natural que em condições normais não resulta em adoecimento. Os fatores que constituem o envelhecimento são complexos (KIRKWOOD, 2008) e estão associados, em nível biológico, ao acúmulo de uma grande variedade de danos moleculares e celulares cuja intensidade é influenciada por variáveis como o sexo, origem, estado nutricional e genótipo (MORAES, 2012). Na ocorrência de condições de sobrecarga, como exposição a doenças, acidentes, tabagismo ou sedentarismo, a qualidade do envelhecimento pode ser prejudicada e resultar em uma condição patológica passível de tratamento, passando a ser denominada senilidade (CIOSAK, 2011). Para evitar o subdiagnóstico e a iatrogenia é imprescindível discernir os sinais e sintomas característicos da senescência e da senilidade, podendo desta forma maneja-los assertivamente e minimizar os efeitos deletérios do envelhecimento (MORAES, 2012).

O aumento do risco de contrair doenças e o declínio geral na capacidade intrínseca do idoso exigem que o conceito de saúde nessa faixa etária seja intimamente ligado à possibilidade de autocuidado, ou funcionalidade global, mesmo na presença de doenças (MORAES, 2009). É importante ressaltar que a funcionalidade global só é considerada preservada na presença de independência (capacidade de realizar algo com os próprios meios) e autonomia (capacidade individual de decisão e comando sobre as ações, estabelecendo e seguindo as próprias regras). A cognição (capacidade mental de compreender e resolver os problemas do cotidiano) é faculdade essencial para manter a funcionalidade, e portanto a saúde do idoso. Tamanho seu impacto, a incapacidade cognitiva é descrita, desde 1965, como uma das quatro grandes síndromes geriátricas, ao lado da instabilidade postural, imobilidade e incontinência esfincteriana (ISAACS, 1969).

Demência é o termo habitual utilizado para designar uma síndrome de incapacidade cognitiva que afeta a funcionalidade, descrita na 10ª edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) como sendo resultante de doença cerebral

[...] em geral, de natureza crônica ou progressiva, na qual se registam alterações de múltiplas funções nervosas superiores incluindo a memória, o pensamento, a orientação, a compreensão, o cálculo, a linguagem e o raciocínio; não há alteração do nível de consciência/alerta; as perturbações das funções cognitivas são muitas vezes acompanhadas, e por vezes precedidas, por deterioração do controle emocional, do comportamento social ou da motivação. (WHO, 1992)

Apesar de a idade ser o maior fator de risco conhecido para demência, esta condição não faz parte do processo de senescência e é a maior causa de dependência dentre os idosos, provocando um impacto muito maior que outras debilidades e outras doença crônicas (WHO, 2015). A OMS estima que cerca de 50 milhões de pessoas são afetadas por essa síndrome atualmente e a incidência anual é de 10 milhões de casos, sendo a Doença de Alzheimer (DA) a forma mais comum de demência, contribuindo para 60-70% dos casos. O segundo subtipo mais prevalente é a demência vascular, contribuindo para até 20% dos casos, sendo comum a sobreposição com Alzheimer, resultando em formas mistas de demência (APA, 2014).

A demência causa prejuízos físico, psicológicos, sociais e econômicos não só em seus portadores, mas em suas famílias, carreiras e na sociedade como um todo. O custo da demência foi estimado em 604 bilhões de dólares em 2010, o equivalente a 1% do Produto Interno Bruto (PIB) mundial (WHO, 2015). Até 2030, estima-se que

o custo do atendimento a pessoas com demência em todo o mundo terá aumentado para US\$ 2 trilhões, um total que poderia prejudicar o desenvolvimento social e econômico globalmente e sobrecarregar os serviços de saúde e sociais, incluindo especificamente os sistemas de assistência a longo prazo (WHO, 2017). Tais custos são em maioria com cuidadores, os custos com assistência médica contribuem com pequena proporção do total, haja vista o subdiagnóstico e opções terapêuticas limitadas.

Para enfrentar o desafio do aumento da incidência da demência frente o envelhecimento das populações, a OMS elenca a Demência como uma prioridade da saúde pública mundial (WHO, 2017), tendo elaborado um plano de ação para o período de 2017-2025 que destaca a importância da pesquisa, haja vista o insucesso das terapias existentes e a não compreensão dos mecanismos fisiopatológicos exatos da enfermidade.

Acredita-se na existência de uma sobreposição considerável entre as vias causais subjacentes do envelhecimento e das doenças relacionadas à idade, já que ambos processos são guiados pelo dano celular (KIRKWOOD, 2008). Em casos de envelhecimento cerebral 'normal', por exemplo, nos quais a cognição de uma pessoa idosa permanece essencialmente intacta, as autópsias revelam quase o mesmo número de emaranhados neurofibrilares e placas amilóides que os pacientes com doença de Alzheimer (MRC CFAS, 2001). Isso sugere que essas lesões, que são tomadas como diagnóstico para a doença de Alzheimer, estão muito mais intimamente ligadas ao envelhecimento intrínseco do que se pensava, o que suscita perguntas sobre o papel das propriedades subjacentes dos sistemas do cérebro envelhecido. Evidências recentes têm apontado para a teoria do Diabetes Mellitus tipo 3 (NORWITZ et al., 2019), ou seja, a hiperinsulinemia cerebral que desencadeia desregulações em vias de sinalização, principalmente a via Wnt, acelerando o depósito de proteínas anormais no cérebro.

O termo “Diabetes Mellitus tipo 3” (DM3) foi proposto por MONTE e WANDS (2008) para descrever a hipótese de que a doença de Alzheimer é desencadeada por um tipo de resistência à insulina e disfunção do fator de crescimento semelhante à insulina que ocorre especificamente no cérebro. Essa designação foi usada para descrever pessoas que têm diabetes tipo 2 e também são diagnosticadas com demência da doença de Alzheimer. A classificação do diabetes tipo 3 é altamente controversa: não é oficialmente reconhecida pelas principais organizações de

diabetes, como a ADA ou mesmo pela OMS, e não é amplamente aceita pela comunidade médica como diagnóstico clínico até o momento.

Segundo de la Monte e Wands (2008), no DM2 e DM3 encontramos várias alterações relacionadas à resistência à insulina cerebral e estresse oxidativo que propiciam o declínio cognitivo. Distúrbios extensos nos mecanismos de sinalização da insulina cerebral e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) representam anormalidades precoces e progressivas e podem ser responsáveis pela maioria das lesões moleculares, bioquímicas e histopatológicas na demência. O diabetes cerebral experimental, produzido pela administração intracerebral de estreptozotocina, compartilha muitos aspectos da DA e é tratável com agentes sensibilizadores de insulina, isto é, medicamentos atualmente usados para tratar o DM2. O DM3 reflete com precisão o fato de que a DA representa uma forma de diabetes que envolve seletivamente o cérebro e possui características moleculares e bioquímicas que se sobrepõem tanto ao DM2 quanto ao diabetes mellitus tipo 1 (um subtipo autoimune, mais precoce e menos comum de diabetes mellitus). De acordo com a meta-análise de Chatterjee et al. (2016), que inclui 2,3 milhões de pessoas e mais de 100.000 casos de demência, portadores de diabetes tipo 2 (DM2) podem ter até 60% mais chances de desenvolver DA ou outro tipo de demência, como demência vascular.

A DM2 é caracterizada por uma perda progressiva da capacidade de controle glicêmico em um contexto de resistência à ação da insulina (ADA, 2019). Corresponde a 90-95% dos casos de diabetes, e comumente acomete indivíduos a partir dos 40 anos, sendo que, quanto mais idoso o extrato da população em questão, maior sua prevalência (SBD, 2017). O fator de risco genético mais importante para a DM2 é o polimorfismo da Proteína 2 Semelhante ao Fator 7 de Transcrição (*TCF7L2*), mais especificamente o polimorfismo de uma região intrônica: o rs7903146. Essa relação vem sendo amplamente verificada, inclusive na população brasileira (MARQUEZINE et al., 2008), e é atribuída ao importante papel que o gene desempenha na embriogênese do pâncreas e das células das ilhotas pancreáticas.

Além de estar implicado no controle glicêmico, o *TCF7L2* é um fator de transcrição que participa da via de sinalização WNT: um conjunto de vias de transdução de sinal altamente conservadas que são amplamente expressas em todo o corpo e que desempenham um papel vital tanto no desenvolvimento neuronal quanto na manutenção da função neuronal adequada no cérebro humano adulto (PATAPOUTIAN E REICHARDT, 2000; OLIVA et al., 2013; ROSSO e INESTROSA,

2013; NUSSE e CLEVERS, 2017). Vários estudos hipotetizam mecanismos sinérgicos entre a regulação da via Wnt, DM e demência (GIASSON et al., 2003; de la MONTE e WANDS, 2008; HOOPER et al., 2008; DUKA et al., 2009; WILLS et al., 2010; GAO et al., 2012; de FERRARI et al., 2014; GĄSSOWSKA et al., 2014; LLORENS-MARTÍN et al., 2014; ROBERTS et al., 2017; YAN et al., 2018; NORWITZ et al., 2019).

Especialmente na última década, os estudos de associação por varredura genômica (GWAS) têm contribuído para investigações na biologia de características complexas, desenvolvimento de medicamentos e elaboração de diretrizes clínicas. Os GWAS indexados no catálogo do Instituto Europeu de Bioinformática (EMBL-EBI) (*The NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies*) identificaram até o momento 59 características, associadas ao polimorfismo do gene *TCF7L2* (EMBL-EBI, 2020). Dentre elas foram listadas, além da DM2, as habilidades matemáticas e a inteligência, áreas da cognição e portanto relacionadas à demência, bem como o volume de regiões cerebrais. Outras características como a longevidade, Índice de Massa Corporal (IMC), insulinemia, pressão arterial sistólica, volume de regiões cerebrais e síndrome metabólica também foram listadas. Mais recentemente foi indexado um estudo de 112.209 indivíduos europeus, onde Zhu et al. indicam a associação dos loci do *TCF7L2* representados por rs17747324 ($P_{\text{meta}} = 4.52 \times 10^{-9}$) com a doença de Alzheimer e com níveis glicêmicos aumentados.

Apesar da nova evidência apontar um papel do gene *TCF7L2* no desenvolvimento de demência (ZHU et al., 2019), tal descoberta é baseada exclusivamente em dados de populações de ascendência européia. À luz da arquitetura genética diferencial que se sabe existir entre as populações, o viés na representação pode exacerbar as disparidades existentes de doenças e cuidados de saúde (WOJCIK et al., 2019). Variantes críticas podem ser perdidas se tiverem baixa frequência nas populações européias, principalmente porque há variantes raras, com maior probabilidade de serem específicas da população. Além disso, os tamanhos dos efeitos e seus escores de previsão de risco derivados em uma população não podem ser extrapolados com precisão para outras populações. Sendo assim, a análise de populações diversas acelera a investigação de doenças complexas, como é o caso da demência. No momento não há disponível estudo em populações da América.

Considerando que as novas evidências científicas são muito recentes e escassas, bem como a emergente importância do tema, a hipótese deste trabalho é de que o polimorfismo rs7903146 está associado ao risco de demência. Para

investigar essa associação em uma amostra brasileira foram utilizados dados de participantes do estudo “Saúde, Bem-estar e envelhecimento” (SABE), uma coorte de idosos com numerosas variáveis clínicas obtidas por meio de questionário validado pela OPAS, bem como dados genômicos dos mais de 1000 indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos contidos no Arquivo Brasileiro Online de Mutações (ABraOM).

1.1 FISIOPATOLOGIA DO ENVELHECIMENTO NEURONAL E METABÓLICO

É importante sinalizar que o envelhecimento não é sinônimo de incapacidades e dependência, mas um processo natural, irreversível e individual, marcado pela heterogeneidade entre os idosos, em função de suas características sociais, genéticas, econômicas e culturais que foram estruturando ao longo da vida. Nessa perspectiva, a OMS (WHO, 2002) considera como determinantes do envelhecimento ativo a situação econômica e social, as condições de saúde, o comportamento em saúde, o ambiente físico e a provisão de serviços de saúde, frisando que manter a autonomia e independência durante o processo de envelhecimento é uma meta fundamental para indivíduos e governantes.

Para alcançar esta meta é importante, além de conhecer o processo fisiológico e fisiopatológico do envelhecimento, aprimorar métodos de rastreio cada vez mais eficientes e detalhados para que o diagnóstico seja precoce e as intervenções, assertivas, com base em uma medicina baseada em evidência e personalizada do ponto de vista dos aspectos genéticos, particulares, do paciente. Tendo isso em vista, analisemos os dados epidemiológicos e o estado da arte da fisiologia da senescência direcionada para nosso estudo.

1.1.1 Epidemiologia da população idosa do Brasil

A Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios (PNAD), realizada em 2008, apresentou os seguintes dados sobre condições crônicas entre a população idosa brasileira: 68,7% apresentavam pelo menos uma doença ou agravo não transmissível, sendo que 53,3% apresentavam hipertensão; 17,3% doenças do coração e 16,1% diabetes. Além disso, 22% apresentavam duas doenças e/ou agravos crônicos e 13% apresentavam três ou mais (BRASIL, 2008).

Nesta pesquisa, para a construção do indicador de limitação funcional foram considerados os critérios Atividades de Vida Diária (AVD) e três indicadores de mobilidade. A prevalência de idosos com alguma limitação funcional registrou aumento por faixa etária, sendo equivalente a 28% entre 60 a 69 anos; correspondente a 42,5% de 70 a 79 anos; e entre a população mais idosa, com 80 anos ou mais, a prevalência da limitação funcional sobe para 64,3% dos idosos.

Sendo assim, podemos identificar o percentual da população idosa sem limitação funcional. Na faixa etária de 60 a 69 anos, 72% dos idosos são independentes funcionais, reduzindo para 57,5% na faixa etária de 70 a 79 anos e com expressivo declínio da capacidade funcional entre os mais idosos, totalizando 35,7% na faixa etária de 80 anos e mais. O declínio funcional progressivo associado a alta prevalência de doenças crônicas e aos expressivos graus de dependência, é responsável pelas numerosas demandas assistenciais e pela necessidade de cuidados prolongados (BRASIL, 2014). A demência é sabidamente o fator que mais impacta nos custos de saúde com idosos no mundo (WHO, 2015).

1.1.2 Alterações da senescência e seu impacto no funcionamento do cérebro

Os declínios fisiológicos na espécie humana, intensificados a partir da terceira década de vida e demonstrados em diversos estudos, enchem algumas características consideradas intrínsecas ao processo de envelhecimento (Quadro 1).

Na progressão de tais declínios funcionais, o sistema nervoso central experimenta mudanças estruturais, bioquímicas, metabólicas e circulatórias, além de modificações cognitivas e comportamentais (FREITAS e PY, 2018).

Quadro 1. Características comuns da senescência. Fonte: adaptado de Miller (2009).

Aumento da taxa de mortalidade
Alterações bioquímicas pouco compreendidas
Declínio progressivo das respostas fisiológicas e habilidades adaptativas ao ambiente
Aumento da suscetibilidade a doenças

Uma das mais pronunciadas mudanças estruturais no cérebro idoso é a diminuição de volume. Tal redução, estimada em 7 cm³ por ano após os 65 anos de idade, é maior no lobo frontal, onde se processa o pensamento abstrato e o planejamento de ações e movimento, e no lobo temporal, onde acontece o gerenciamento da memória (WAGNER et al., 2012). A diminuição da água extracelular e intracelular, deflagrada não somente no encéfalo e neurônios, mas em todo o organismo, é um dos motivos de tal declínio volumétrico. Neste processo, a substância cinzenta, local em que ficam instalados os corpos celulares dos neurônios, é menos atingida que a substância branca, onde a perda dos axônios e redução da mielina que os recobre reflete a diminuição das conexões sinápticas no idoso. Além disso, nos quadros demenciais a perda dendrítica é acentuada e progressiva, alterando a neurotransmissão e diminuindo a plasticidade e a dinâmica dos processos cerebrais por consequência (DORSZEWSKA, 2013).

A barreira hematoencefálica, cuja função é proteger o cérebro de substâncias tóxicas advindas do sangue, torna-se mais permeável com o envelhecimento (TIMIRAS, 2007). Cogita-se que esse prejuízo funcional também interfira na instalação da demência.

O fluxo sanguíneo cerebral diminui heterogeneamente de 5 a 20% com a deterioração dos mecanismos que mantêm o fluxo durante a flutuação da pressão arterial (WAGNER et al., 2012). O grau de aterosclerose também influencia a dinâmica da circulação sanguínea, diminuindo a oferta de oxigênio no encéfalo. A isquemia, hipoxia e hipoglicemia ativam os receptores de glutamato, induzindo toxicidade e resultando em morte neuronal. Para compensar essa alteração e preservar os

neurônios, o tecido cerebral promove aumento da extração de oxigênio do sangue (FREITAS e PY, 2018).

Diferente da maioria dos outros órgãos, o cérebro produz sua energia da oxidação anaeróbica da glicose, cuja entrada na barreira hematocefálica é comandada pela insulina. Apesar de pequenas as alterações morfológicas observadas no pâncreas com o envelhecimento, o mesmo não pode se dizer das taxas séricas dos hormônios que o mesmo produz (FREITAS e PY, 2018). Ocorre aumento da glicemia de jejum, à uma taxa de 1 mg/dl a cada década, em compasso com a diminuição fisiológica da insulina. A glicemia pós prandial alcança níveis mais elevados e o tempo de retorno ao normal é mais longo quando comparado com adultos jovens, o que evidencia a menor resposta dos tecidos à glicose e à insulina (KALYANI e EGAN, 2013). Estudos de imagem mais especializados, como a tomografia por emissão de pósitron (PET), podem mostrar a diminuição do metabolismo da glicose nos lobos temporais e em outras áreas no cérebro envelhecido (WAGNER et al., 2012). Os mecanismos que levam ao surgimento da intolerância à glicose com o envelhecimento ainda não estão completamente esclarecidos, mas parecem guardar relação com a exaustão progressiva do *turnover* das células β . Além da diminuição da insulina, outras alterações próprias da senescência que impactam a intolerância à glicose estão listados no Quadro 2.

Quadro 2. Alguns fatores responsáveis pela intolerância à glicose com o envelhecimento. Fonte: adaptado de Freitas e Py (2018).

Alteração nos receptores de insulina
↑ proporcional da secreção da proinsulina em relação à insulina
↓ do número das unidades transportadoras de glicose
↓ da musculatura
↑ tecido adiposo
↓ da atividade física
↑ da gliconeogênese hepática
↑ dos níveis do glucagon

Dentre as habilidades relacionadas à cognição, as mais afetadas pelo envelhecimento são a função executiva, cujo declínio se acentua após os 70 anos, e as memórias episódica e laborativa (FREITAS e PY, 2018). Além destas, a fluência

verbal também fica comprometida após os 70 anos. As capacidades de atenção e concentração se tornam deficientes, e por conseguinte a habilidade para desempenhar múltiplas tarefas ao mesmo tempo. Executar movimentos finos torna-se mais difícil (van der ZEE, 2015). O mesmo acontece com a habilidade de solução de problemas e de aprendizagem de novas informações, cujos prejuízos são observáveis precocemente, a partir da terceira década de vida. Por outro lado, a habilidade de reconhecer objetos e faces, assim como a percepção visual e as memórias processual e semântica são bem conservadas. Estes fatores podem levar a uma diminuição progressiva do desempenho nos testes cognitivos, sendo esperado um certo grau de prejuízo mesmo entre os idosos saudáveis. Vale ressaltar que em condições normais, a plasticidade e a capacidade de reparar os danos sofridos torna possível a manutenção estável da funcionalidade do idoso no meio social, no trabalho e em casa (HARADA et al., 2013).

De acordo com McDonald (2014), é observada uma alta variabilidade na taxa de declínio entre indivíduos. O que se deve ao fato de o envelhecimento ser uma coleção de incontáveis processos complexos interligados (MILLER, 2009), esquematizados na Figura 1.

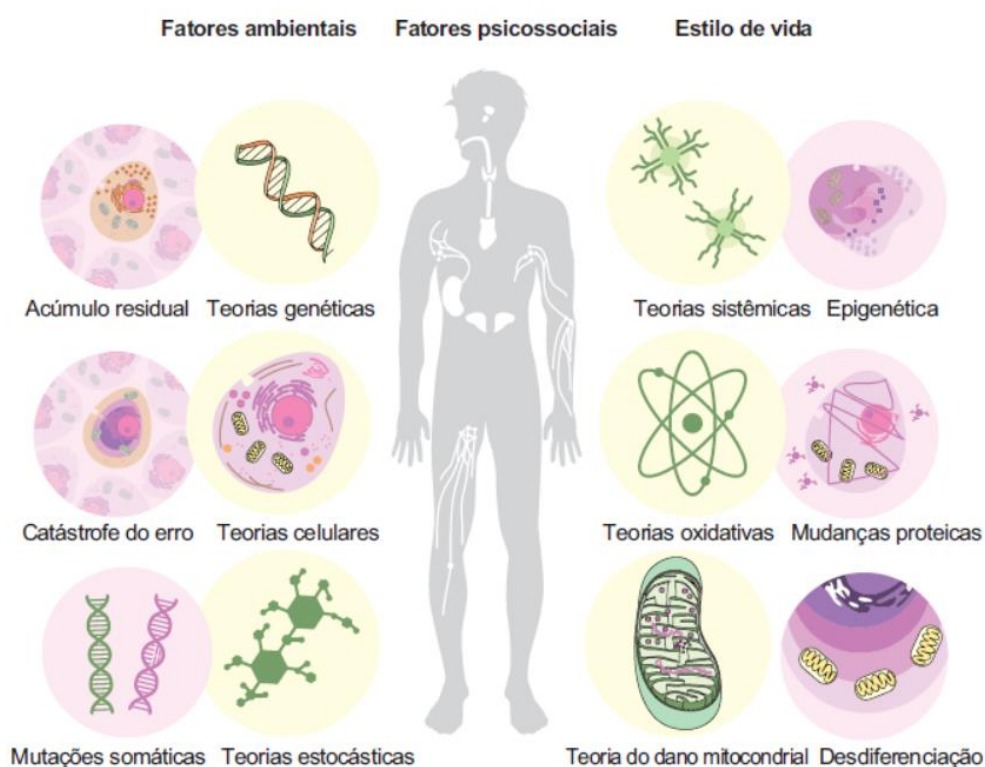


Figura 1. Complexidade do envelhecimento e suas inúmeras influências. Fonte: Freitas e Py (2018).

Segundo Cunha (2011), tais processos são sujeitos a influência de fatores ambientais e de polimorfismos genéticos, bem como de variações da expressão gênica. Freitas e Py (2018) listam três grandes processos pelos quais as moléculas sofrem comprometimento causando senescência ou doenças: a oxidação, devido a radicais livres advindos de reações químicas intracelulares ou de agentes exógenos como poluentes ou radiação; o metabolismo da glicose, que envolve efeitos de subprodutos de componentes da glicose e seus metabólitos; e o acúmulo de erros espontâneos nos processos bioquímicos intrínsecos à célula, como a duplicação de DNA, modificações nos processos de transcrição, pós-transcrição, translação e pós-translação. Muitas das teorias do envelhecimento citadas por Arking (2008) (Quadro 3) encontram-se envolvidas em um desses três processos, e algumas delas, em todos eles.

Quadro 3. Classificação das teorias do envelhecimento segundo Arking. Fonte: adaptado de Arking (2008)

Origem da mudança	
Teorias estocásticas	Teorias sistêmicas
Proteínas alteradas	Teorias metabólicas
Dano e reparo do DNA	Teorias genéticas
Catástrofe do erro	Apoptose
Desdiferenciação	Teorias neuroendócrinas
Dano oxidativo	Teorias imunológicas
Mudanças proteicas	

Dentre as teorias listadas por Arking (2008), a das Proteínas alteradas é de especial interesse no presente estudo, devido sua relação com a demência e o funcionamento da via Wnt, que serão discutidos a seguir neste trabalho. Evidências biológicas, denotam que as alterações observadas no acúmulo proteico não envolvem erros na sequência de aminoácidos ou modificações de sua organização preexistente. A hipótese é de que as moléculas que residem na célula por longa data sofram uma desnaturação tênue no ambiente citoplasmático. Cunha (2011) relata que aproximadamente 30 a 50% de proteínas em um animal idoso podem ser constituídas por proteínas oxidadas e que a atividade enzimática diminui em até 50% nestas populações. Na espécie humana, a lentidão da síntese proteica, a diminuição da síntese lipídica pela variação dos substratos lipídicos, o aumento na oxidação e

glicosilação das proteínas e o aumento do acúmulo intraneural (emaranhados neurofibrilares) relacionados à idade são comprovados (TIMIRAS, 2007). Embora seja esperado o acúmulo destas proteínas alteradas nas populações longevas em geral, sabe-se que este é muito mais pronunciado nos portadores de doença de Alzheimer do que nos saudáveis.

Baseados nas evidências descritas, Freitas e Py (2018) sugerem que o acúmulo destas modificações químicas irreparáveis em macromoléculas importantes, e que se acumulam em um contexto de processamento inadequado pelas vias citoplasmáticas de degradação, poderia impedir o funcionamento adequado das células. Considerando o baixo *turnover* neuronal (WALHOVD, 2011), a falha na reparação, levando à morte celular, resultaria em dano irreparável à função cerebral.

Como indicado por Freitas e PY (2018), algumas patologias como a Diabetes Mellitus parecem apresentar quantidades maiores de reações enzimáticas irreversíveis entre glicose e proteínas, traduzindo-se em produtos que somente seriam observados no processo do envelhecimento. Tais produtos – AGE (advanced glycation end products) – estão significativamente aumentados em animais mais velhos. Entretanto, seu aumento não se dá de modo linear, já que evidências mostram que fatores ambientais como exercício e restrição de calorias podem aumentar a quantidade de proteossomos nas células, elementos envolvidos na digestão de proteínas intracelulares, e desta forma aumentar a eficiência da célula em digerir as moléculas proteicas que acumulam erros estruturais.

O estudo do envelhecimento e a análise do genoma em espécies com vida curta como as moscas (*Drosophila melanogaster*) permitiram à ciência melhor compreensão das alterações associadas a lesões em macromoléculas como DNA, proteínas e lipídios. Foi neste contexto em que se descobriu a importância da Via WNT, uma via de sinalização complexa cujo nome é derivado do gene Wg de *Drosophila* e do gene INT de vertebrados.

1.2 DEMÊNCIA: SUBTIPOS, FATORES DE RISCO E DIAGNÓSTICO

Demência é o termo habitual utilizado para designar uma síndrome de incapacidade cognitiva que afeta a funcionalidade, descrita na 4ª edição do Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-IV) da Associação Americana de Psiquiatria (APA) como uma

[...] síndrome caracterizada por deterioração adquirida e persistente da função cognitiva que afeta a memória e pelo menos outra área, como a linguagem (afasia), a capacidade para idealizar e realizar movimentos coordenados para levar a cabo um ato voluntário (apraxia), o reconhecimento do que se percebe através dos sentidos (agnosia), ou da capacidade executiva do indivíduo (planeamento, organização, sequenciação e abstração); os déficits cognitivos devem ser suficientemente importantes para alterar as relações sociais e/ou laborais do indivíduo, representar um declínio relativamente a um nível anteriormente superior de funcionamento e não ocorrer, exclusivamente, no contexto de delírio". (APA, 1995)

Embora seja comumente utilizada para designar essa classe de transtornos degenerativos, o termo demência vem caindo em desuso. Mais recentemente, na 5ª edição do Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-V) (APA, 2014) o termo foi mantido apenas como uma alternativa para o termo correspondente: Transtorno Neurocognitivo (TNC) maior. A definição de TNC maior, é mais ampla que o termo demência, no sentido de que pessoas com declínio substancial em um só domínio da cognição podem receber esse diagnóstico, mais notadamente a categoria do DSM-IV "Transtorno Amnésico", agora diagnosticado como TNC maior.

Como descrito pelo DSM-V, o TNC leve é diagnosticado a partir de evidências de declínio cognitivo pequeno a partir de nível anterior de desempenho em um ou mais domínios cognitivos (atenção complexa, função executiva, aprendizagem e memória, linguagem, perceptomotor ou cognição social). Diferente do TNC maior, os déficits cognitivos não interferem na capacidade de ser independente nas atividades cotidianas, ou seja, estão preservadas atividades instrumentais complexas da vida diária, como pagar contas ou controlar medicamentos, mas pode haver necessidade de mais esforço, estratégias compensatórias ou acomodação. Pessoas com TNC maior terão prejuízo com gravidade suficiente para interferir na independência funcional, a ponto de outros terem de assumir tarefas que antes elas conseguiam

realizar por conta própria. É difícil determinar limiares precisos, já que os transtornos existem ao longo de um continuum. De acordo com a revisão sistemática de Melo e Barbosa (2015), a ferramenta mais utilizada no exame clínico para o rastreio de declínio do status cognitivo no Brasil é o Mini Exame do Estado Mental (MEEM).

Os subtipos etiológicos listados no DSM-V para TNC são: DA, Doença Vascular (DV), Doença por Corpúsculos de Lewy (DCL), Doença de Parkinson (DP), Múltiplas etiologias, Degeneração lobar frontotemporal, Lesão cerebral traumática, Uso de substância/medicamento, Infecção por HIV, Doença do Príon, Doença de Huntington, Outra condição médica e Não especificado.

O percentual de demências atribuíveis à DA varia de cerca de 60% a mais de 90%, dependendo do contexto e dos critérios diagnósticos (APA, 2014), sendo assim o subtipo mais comum de TNC. A prevalência de DV por sua vez, aumenta de 13% aos 70 anos de idade para 44,6% aos 90 anos ou mais, e a combinação de DV e DA é estimada em até 46,4%. A prevalência para Corpúsculos de Lewy varia de 1,7 a 30,5% de todos os casos de demência, e essa patologia costuma coexistir com a DA, sendo concomitante em 60% dos casos (se incluídos casos limitados à amígdala), e com a DV. Dessa forma, estes três subtipos compõem a grande maioria dos casos de demência e são frequentemente encontrados em sobreposição.

Atrofia cortical, placas neuríticas com predomínio amiloide (A β) e emaranhados neurofibrilares com predominância de proteínas tau (p-Tau) são marcos do diagnóstico patológico da doença de Alzheimer, podendo ser confirmados via exame histopatológico após a morte. Na DCL, a doença neurodegenerativa subjacente ocorre em razão de duplicações errôneas e agregação da alfa-sinucleína (α -syn). Acúmulo de α -syn também é característica da DP, durante o curso da qual estima-se que 75% dos pacientes desenvolvem um TNC maior, no qual também é encontrado acúmulo de p-Tau. O acúmulo de p-Tau é característica da Degeneração Corticobasal (DCB), uma síndrome parkinsoniana que também evolui com demência. Ou seja, grande parcela das demências tem relação com depósitos de proteínas anormais (A β , p-Tau e α -syn), sendo frequentemente encontradas em associação (Figura 2).

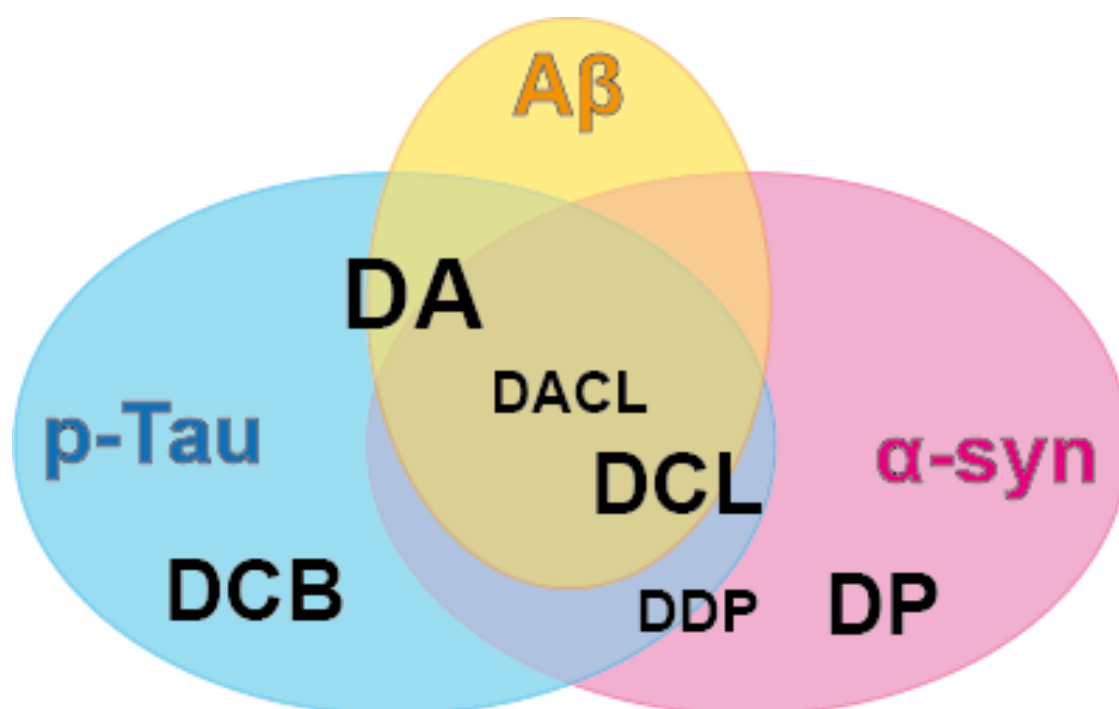


Figura 2. Acúmulo de proteínas disfuncionais em doenças demenciais: Doença de Alzheimer (DA), Doença de Alzheimer com Corpúsculos de Lewy (DACL), Demência por Corpúsculos de Lewy (DCL), Doença de Parkinson (DP), Demência por Doença de Parkinson (DDP) e Degeneração Corticobasal (DCB). Fonte: Adaptado de Moussaoud et al. (2014).

O fator de risco mais forte para TNCs maiores e leves é a idade, basicamente porque com o envelhecimento aumenta o risco de doença neurodegenerativa e cerebrovascular. O sexo feminino está associado a maior prevalência de demência em geral, em especial a doença de Alzheimer; essa diferença, no entanto, é amplamente atribuível, se não totalmente, à maior longevidade das mulheres (APA, 2014). Múltiplos fatores de risco vasculares influenciam o risco da DA e DV, incluindo hipertensão, diabetes, tabagismo, obesidade, níveis elevados de colesterol, níveis elevados de homocisteína, outros fatores de risco de aterosclerose e arteriolosclerose, fibrilação atrial e outras condições que aumentam o risco de embolia cerebral. Angiopatia amiloide cerebral, ou seja, depósitos amiloides em vasos arteriais, também constitui um fator de risco importante para a DV. É importante ressaltar que as consequências neurocognitivas de uma lesão encefálica vascular são influenciadas por fatores de neuroplasticidade, como educação, exercício físico e atividade mental.

A suscetibilidade genética à DA está relacionada principalmente ao polimorfismo da apolipoproteína E4 (ApoE4), que aumenta o risco e reduz a idade do início, especialmente em indivíduos homozigóticos. A ApoE4 não serve como

marcador diagnóstico, porque é somente um fator de risco, não sendo nem necessária, nem suficiente para a ocorrência da doença. Em casos com início precoce, uma mutação em um dos genes conhecidos causadores da doença de Alzheimer – proteína precursora amiloide (PPA), Presenilina 1 (PSEN1) ou Presenilina 2 (PSEN2) – pode estar envolvida em um padrão de herança autossômico dominante (APA, 2014).

Todos estes fatores de risco interagem influenciando a idade do aparecimento, a gravidade e a velocidade de progressão do declínio cognitivo nas síndromes demenciais. Atualmente não existe tratamento eficaz para prevenção e cura de TNC.

1.3 VIA WNT: IMPACTO NA FISIOPATOLOGIA DA DEMÊNCIA

A cascata de sinalização Wingless type, ou via Wnt, é um conjunto de sinais de vias de transdução altamente conservadas no reino Metazoa e amplamente expressas em todo o organismo. As vias de sinalização Wnt podem ser divididas em Canônica e não canônicas, sendo este último grupo integrado pela via Wnt Cálcio e a via Wnt Polaridade Celular Planar. No presente estudo, a menção à via Wnt se refere sempre à via canônica, haja vista sua importância no contexto da demência e DM3 (NORWITZ et al., 2019). As demais vias não serão discutidas.

A via canônica é composta por uma série de sinais moleculares comandados pela Beta-catenina (CTNNB1), uma proteína que se acumula no núcleo celular após translocação. A CTNNB1 inibe a Histona desacetilase 1 (HDAC1) e age como coativador transcricional à diversos genes na presença do fator de transcrição (TCF). A partir da ligação de uma proteína Wnt ocorre a ativação do receptor transmembrana Frizzled (FZD), que é acoplado a um co-receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP). Quando ativado, o LRP recruta Proteínas Desgrenhadas (DVL), que sequestram a proteína AXIN1, enquanto a caseína quinase 1 alfa (CSNK1) livre promove a inibição da glicogênio sintetase quinase-3 beta (GSK3 β), uma enzima constitucionalmente ativa que tem como alvo a Beta-catenina. Sem a ativação pela proteína Wnt, um complexo multiproteico formado pela AXIN1, CSNK1, GSK3 β e a Proteína da Polipose Adenomatosa do Colo (APC) promove a fosforilação da Beta-

catenina, marcando-a assim para a ubiquitinação e destruição via proteassoma. Sendo assim, a proteína Wnt desencadeia a ativação da transcrição dos genes-alvo já que a beta-catenina não degradada pode então se acumular e viajar para o núcleo celular (PATAPOUTIAN e REICHARDT, 2000; OLIVA et al., 2013; ROSSO e INESTROSA, 2013; NUSSE e CLEVERS, 2017). Podemos observar na Figura 3 essa dinâmica.

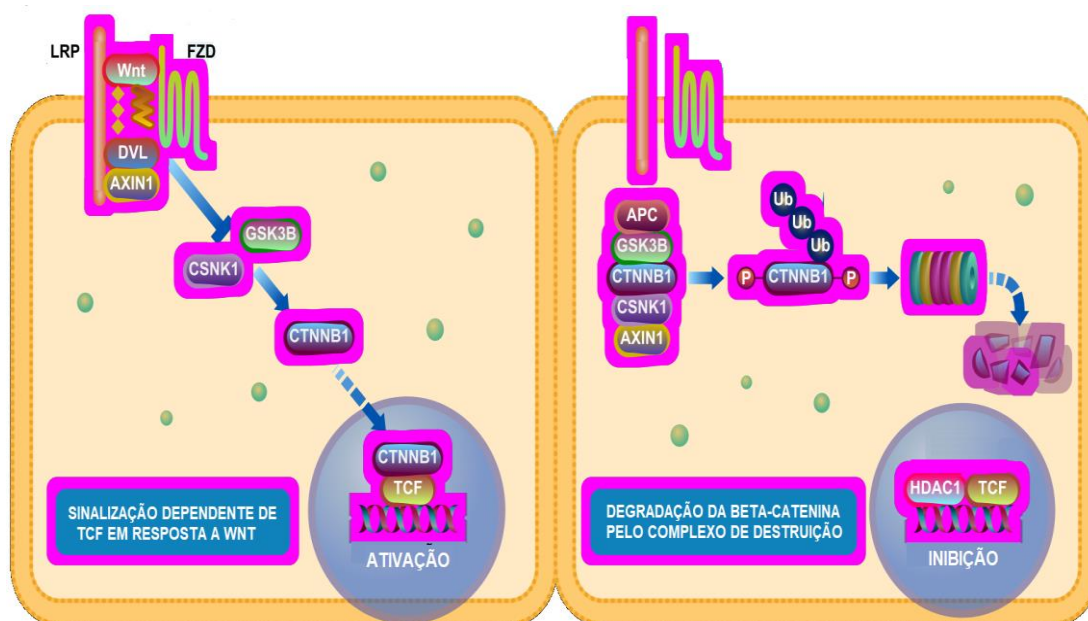


Figura 3. Sinalização da Via WNT. Fonte: adaptado de EMBL-EBI e WSI (2020).

A via Wnt é importante para a homeostase da glicose e para funções de crescimento, metabolismo e sobrevivência celular, tendo grande impacto na adipogênese, embriogênese e oncogênese. Esta cascata também desempenha papel importante no desenvolvimento neuronal e manutenção da função neuronal adequada no cérebro humano adulto (PATAPOUTIAN e REICHARDT, 2000; OLIVA et al., 2013; ROSSO e INESTROSA, 2013; NUSSE e CLEVERS, 2017).

Está envolvida no reparo e ubiquitinação de proteínas defeituosas, e na formação de Proteína Precursora Amilóide (PPA), que eventualmente se acumula formando Placas Amilóides. Tem importante papel na regulação do metabolismo da insulina, assim como na regulação do transporte e absorção do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF), como mostra a Figura 4.

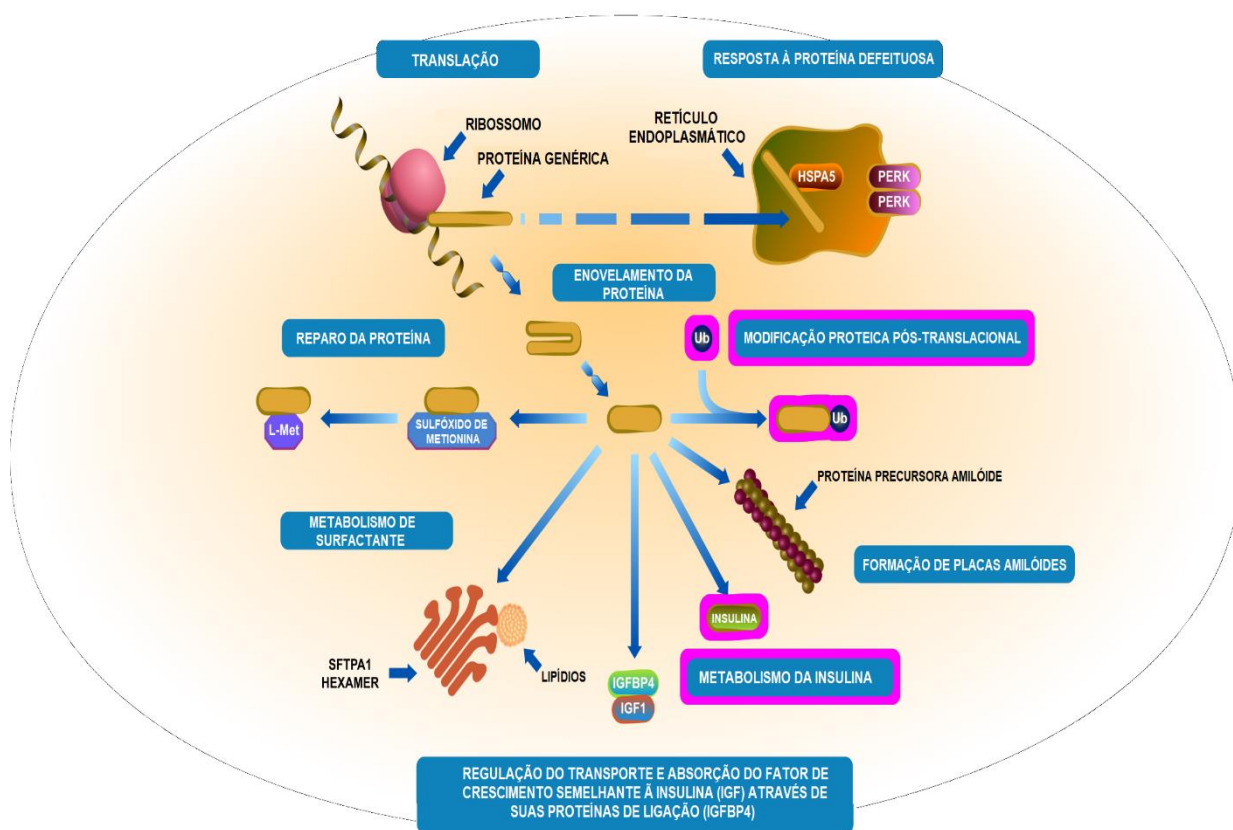


Figura 4. Metabolismo de proteínas através da Via Wnt. Fonte: adaptado de EMBL-EBI e WSI (2020).

Estudos *in vitro* e em modelos animais sugerem diversos mecanismos pelos quais a regulação da via Wnt e a DM contribuem para o desenvolvimento de demência (GIASSON et al., 2003; de la MONTE e WANDS, 2008; HOOPER et al., 2008; DUKA et al., 2009; WILLS et al., 2010; GAO et al., 2012; de FERRARI et al., 2014; GAŚSOWSKA et al., 2014; LLORENS-MARTÍN et al., 2014; ROBERTS et al., 2017; YAN et al., 2018). Além da conhecida hipótese da cascata amilóide da DA, outras propostas incluem: (1) a hipótese da via Wnt/GSK3 β (HOOPER et al., 2008; de FERRARI et al., 2014; LLORENS-MARTÍN et al., 2014) e (2) a hipótese do Diabetes Mellitus Tipo 3 (de la MONTE e WANDS, 2008). Norwitz et al. (2019) sugerem que estes mecanismos agem em um complexo sinergismo, onde cada mecanismo mal funcionante é capaz de potencializar os efeitos deletérios dos demais, tendo como chave a disfunção da via Wnt.

Placas Amilóides, agregados de peptídeo β -Amilóide ($A\beta$), são o mais precoce marco histopatológico da DA. Quando a clivagem da PPA ocorre pela enzima α -secretase o produto da degradação é processado e não sofre acúmulo intracelular, porém, na clivagem de PPA pela enzima β -secretase ocorre formação de $A\beta$ (HAASS

et al., 2012). A via Wnt modula a expressão dos genes que codificam ambas as enzimas, assim como a fosforilação da PPA pela GSK3 β . A ativação da via protege contra a neuropatia amiloidoide, comandando o aumento da expressão de α -secretase, diminuindo a expressão de β -secretase e diminuindo a fosforilação de PPA pela inibição da GSK3 β (ALVAREZ et al., 2004; PARR et al., 2012; LIU et al., 2014; de FERRARI et al., 2014; LLORENS-MARTÍN et al., 2014; WAN et al., 2014).

A disfunção da via Wnt leva ao acúmulo de A β , que por sua vez potencializa a disfunção desta via de sinalização. A β seria responsável por inibir a ativação do receptor LRP6-Fz (um receptor de lipoproteína de baixa densidade) impedindo por competição a ligação da proteína Wnt, diminuindo a translocação de β -catenina (MAGDESIAN et al., 2008). Evidências indicam que o acúmulo deste peptídeo também aumenta a atividade da GSK3 β , diminuindo ainda mais os níveis de β -catenina por degradação e contribuindo para morte neuronal (ALVAREZ et al., 2004; CARICASOLE et al., 2004; ELLIOTT et al., 2018; SELLERS et al., 2018). Mecanismos que ativam a via Wnt parecem suficientes para restabelecer o equilíbrio e evitar a morte celular (ALVAREZ et al., 2004; CARICASOLE et al., 2004; SILVA-ALVAREZ et al., 2013).

Liu et al. (2013) apresentam evidências de que a ApoE4, o maior fator de risco genético conhecido para a DA em humanos, também impacta negativamente a via de sinalização Wnt. Os mecanismos seriam similares aos desencadeados pelo acúmulo de A β (KIM et al., 1998; CEDAZO-MÍNGUEZ et al., 2003; CARUSO et al., 2006; CHAMI et al., 2012; de FERRARI et al., 2014; WAN et al., 2014; THEENDAKARA et al., 2016). Hipotetiza-se que a ApoE4 possa diminuir o limiar em que as Placas Amilóides começam a se formar e até acelerar a velocidade de declínio da função da via Wnt.

Além de contribuir para a formação de Placas Amilóides, a disfunção da via Wnt também parece contribuir para formação de Emaranhados Neurofibrilares (NFTs) de proteína Tau hiperfosforilada (p-Tau), outro marco histopatológico da DA. Com o acúmulo de A β , e a consequente crescente inibição da via Wnt, aumenta a atividade da GSK3 β , também conhecida como Tau Kinase I, que passa a fosforilar a proteína Tau (LUCAS et al., 2001; LEROY et al., 2007; SAEKI et al., 2011; de FERRARI et al., 2014; LLORENS-MARTÍN et al., 2014).

A α -sinucleína (α -syn), a fosfoproteína que se agrega constituindo os corpúsculos de Lewy, seria equivalente a A β na Doença de Parkinson e na Demência por Corpúsculos de Lewy. Estudos mostram que a velocidade deste acúmulo também sofre influência do funcionamento da via Wnt, assim como do acúmulo de proteína Tau e de peptídeo β -Amilóide (MOUSSAUD et al., 2014; YAN et al., 2018).

Sob a luz desta complexa regulação de vias de sinalização devemos também considerar a insulina, cujo metabolismo também é impactado pela via Wnt. Vários estudos sugerem mecanismos através dos quais a insulina influencia o funcionamento do sistema nervoso. Apesar da absorção neuronal da glicose ser insulino-independente, há uma expressiva, e heterogênea, distribuição de receptores de insulina no cérebro, sugerindo que sua função primária neste órgão inclui muito mais que sua conhecida função na absorção celular da glicose (SCHULINGKAMP et al., 2000). Os receptores de insulina são particularmente densos em concentração no hipocampo e no córtex cerebral, regiões importantes para a memória e aprendizado, que são criticamente prejudicadas na DA (MARKS et al., 1990; SCHULINGKAMP et al., 2000; PLUM et al., 2005). Evidências apontam que o hormônio age como neuromodulador, afetando a produção e secreção de alguns neurotransmissores além da expressão de receptores (SCHULINGKAMP et al., 2000; PLUM et al., 2005; CHIU et al., 2008; de FELICE e BENEDICT, 2015). A insulina também regula o consumo de alimentos por alterar o funcionamento do sistema endócrino através de sua ação no hipotálamo (PLUM et al., 2005).

Curiosamente, semelhante ao que acontece em portadores de DM2, pacientes com DA apresentam reduzida sensibilidade periférica à insulina e são tipicamente hiperinsulinêmicos (CRAFT et al., 1996). As altas taxas de insulina plasmática, encontrada em pacientes com declínio cognitivo significativo e DA, contrasta com reduzidos níveis de insulina no líquido cerebrospinal, analogamente ao que acontece em portadores de resistência periférica a insulina devido DM2 e obesidade (CRAFT et al., 1998; HENI et al. 2013; KERN et al. 2006; SARTORIUS et al. 2015). Há evidências de que a hiperinsulinemia prolongada pode levar a uma diminuição dos transportadores de insulina na barreira hematoencefálica, diminuindo a disponibilidade de insulina no cérebro (SCHWARTZ et al., 1990; VERDILE, FULLER e MARTINS, 2015). Estas alterações correspondem ao conceito de DM3, ou seja, resistência a insulina na barreira hematocefálica. O fato de o número de receptores

de insulina no cérebro diminuir com a idade, e mais intensamente em pacientes com DA (FRÖLICH et al., 1998), sugere que nesta patologia o desenvolvimento da resistência insulínica cerebral é independente de DM2 (KULLMANN et al., 2016).

Embora a absorção neuronal de glicose seja independente de insulina, este hormônio é muito importante para a disponibilidade da mesma para estas células, já que atua no transporte da glicose através da barreira hematocefálica. Mesmo precl clinicamente, pacientes com DA apresentam prejuízo na taxa de metabolismo da glicose no cérebro (WILLETTE et al., 2015). Daneman et al. (2009) identificaram que a sinalização Wnt é necessária para a expressão de GLUT1 na barreira hematoencefálica, cuja redução da expressão está associada a declínio do fluxo sanguíneo cerebral, aumento da deposição de A β e prejuízos na memória em um modelo murino de DA (NISHIDA et al., 2017). Pan et al. (2018) mostraram que a inibição da GSK3 β em ratos com DA teve exatamente o efeito contrário: aumento do fluxo sanguíneo cerebral, diminuição do acúmulo de A β e recuperação da memória.

A cascata de sinalização da insulina tem como elemento central uma enzima que exerce um forte efeito inibitório sobre a GSK3 β , a AKT (ZHOU et al., 2014). Esta enzima também influencia a expressão de GLUT3 (FERREIRA et al., 2011), cujo aumento de expressão foi responsável pela recuperação de aspectos morfológicos e comportamentais decorrentes de toxicidade A β em *Drosophila* (NICCOLI et al., 2016). Adicionalmente, evidências de que ligantes Wnt aumentam a atividade da AKT e a taxa de metabolismo de glicose cerebral (CISTERNAS et al., 2016), indicam a possibilidade de que disfunções nas vias de sinalização Wnt e da insulina cooperam na deficiência do metabolismo cerebral da glicose na DA.

Evidências também indicam que a resistência insulínica e a disfunção da via Wnt podem interagir para induzir disfunção sináptica no TNC. Por regular expressão de receptores e a liberação de neurotransmissores, a resistência insulínica no cérebro pode contribuir para a diminuição da densidade e da atividade sináptica (ABBOTT et al., 1999; CHIU et al., 2008; LEE et al., 2011; de FELICE e BENEDICT, 2015). Analogamente, o bloqueio da cascata Wnt em camundongos resultou em perda sináptica (PURRO et al., 2012; MARZO et al., 2016). Palsgaard et al. (2012), assim como Cisternas et al. (2016), sugerem que há uma interação entre esses mecanismos.

1.4 O GENE *TCF7L2*: IMPACTO NA FISIOPATOLOGIA DA DEMÊNCIA

O lócus *TCF7L2* (10q25.2) é um membro de uma família de fatores de transcrição contidos em grupo de alta mobilidade, ou HMG-box (*high mobility group box*), Ilustrado na Figura 6, o gene contém 17 éxons e pelo o menos 5 deles podem sofrer *splicing* alternativo (DUVAL et al., 2000). A maioria dos tecidos humanos expressam níveis detectáveis deste fator de transcrição (CAUCHI et al., 2006), a Proteína 2 Semelhante ao Fator de Transcrição 7, que desempenha um papel chave na via de sinalização Wnt. Esta proteína atua não apenas nas células β , mas também em várias linhagens celulares e tecidos metabolizadores de glicose, inclusive o cérebro, desempenhando um papel importante tanto no desenvolvimento das ilhotas pancreáticas, e controle glicêmico, quanto na adipogênese (ROSS et al., 2000; GRANT, 2006; HANSSON, 2010).

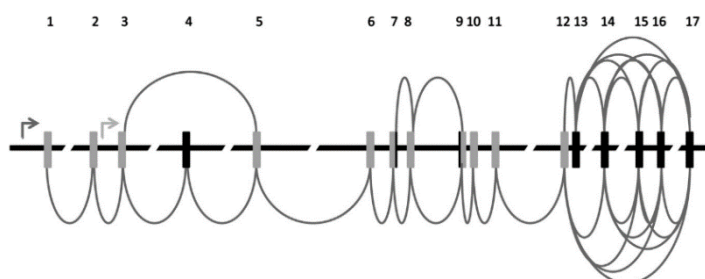


Figura 6. Estrutura do gene *TCF7L2*. Setas indicam sítios de início de transcrição. Barras cinzas indicam exons. Barras pretas indicam exons de *splicing* alternativo. Linhas arredondadas entre exons indicam produtos de *splicing* alternativo. Fonte: PANG, SMITH e HUMPHRIES (2013).

O alelo T rs7903146 no íntron 3 no *TCF7L2* é o sinal GWAS mais forte associado à DM2 (GRANT et al., 2006; SLADEK et al., 2007), resultados positivos foram replicados em diferentes populações em todo o mundo (SAXENA et al., 2006; CAUCHI et al., 2007 e 2008; CORELLA, 2007; CROPANO, 2017). Essa mutação intrônica está relacionada a diferenças na expressão do gene e, consequentemente, aos níveis do fator de transcrição que ele decodifica (LYSSENKO et al., 2007; MONDAL et al., 2010; PANG, SMITH e HUMPHRIES, 2013). De acordo com Lyssenko et al. (2007) heterozigotos podem produzir até 1,5 vezes mais transcripto no tecido pancreático se comparados a portadores homozigotos do alelo selvagem, enquanto indivíduos homozigotos para o alelo raro T podem produzir até 2,5 vezes mais

transcripto que os portadores de dois alelos C. Um estudo de Mondal et al. (2010) mostrou que essa variação intrônica também está relacionada a regulação de isoformas alternativas do transcripto, dependendo do tecido humano analisado, que exercem papéis fisiológicos distintos. O mesmo estudo concluiu que níveis elevados de insulina são capazes de suprimir isoformas específicas do transcripto nos adipócitos, e que estas isoformas apresentaram correlação positiva com obesidade.

O mecanismo exato pelo qual a variante intrônica desencadeia a patogênese do DM permanece desconhecido, assim como os detalhes de seu efeito em cada tecido em específico. Uma hipótese pela qual a variante *TCF7L2* influencia a suscetibilidade à DM2 é através da resistência à ação da insulina (GRANT, 2019). Estudos que analisaram o efeito desse polimorfismo na população geral sugerem que portadores diabéticos do alelo de risco apresentam disfunção das células beta pancreáticas mais grave, mais complicações microvasculares, menos características da síndrome metabólica e um perfil lipídico mais protetor do que os não portadores (MARQUEZINE et al., 2008).

Os GWAS indexados no catálogo do Instituto Europeu de Bioinformática (EMBL-EBI) (The NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies) identificaram até o momento 59 características, associadas ao polimorfismo do gene *TCF7L2* (EMBL-EBI, 2020). Dentre elas foram listadas, além do DM2 (ZEGGINI et al. 2007; SLADEK et al., 2007; VOIGHT et al., 2011; GHASSIBE-SABBAGH et al. 2014; COOK e MORRIS, 2016), as habilidades matemáticas e a inteligência, áreas da cognição e portanto relacionadas à demência (LEE et al., 2018; ZHAO et al., 2019). Relação com outros fenótipos de interesse neste estudo estão listadas na Quadro 4.

Quadro 4. Características relacionados ao locus *TCF7L2* em estudos GWAS. Fonte: adaptado de (EMBL-EBI, 2020)

Longevidade (ZENIN, 2019)
Predisposição a doenças relacionadas à idade (HE et al., 2016; KULMINSKI et al., 2018)
Índice de Massa Corporal (IMC) (BOUATIA-NAJI et al. 2013; LOCKE, 2015; WANG et al., 2015; HOFFMANN et al., 2018) e obesidade (TIMPSON et al., 2009; BOUATIA-NAJI et al. 2013; GRAFF et al., 2017; PULIT et al., 2019)
Aumento dos níveis de hemoglobina glicada (FRANKLIN et al., 2010; WHEELER et al., 2017)
Hiperinsulinemia (RUNG et al., 2009; BOUATIA-NAJI et al. 2013; WOOD et al. 2017) e Síndrome Metabólica (ZABANEH e BALDING, 2010)
Glicosúria, cetonúria e proteinúria (BENONISDOTTIR et al., 2019)
Aumento da pressão arterial sistólica (HOFFMANN et al., 2017)

Hipertrigliceridemia (SAXENA et al., 2007)
Acidente Vascular Encefálico (AVE) em idade precoce (CHENG et al., 2016)
Diminuição do volume de regiões cerebrais (ZHAO et al., 2019)
Predisposição a doenças coronarianas (LETTRE et al., 2011)

Mais recentemente em um estudo de 112.209 indivíduos europeus, Zhu et al. (2019) demonstra uma ligação substancial entre disfunção metabólica e o risco de DA, especialmente disfunção relacionada à glicose. Fundamentado na hipótese de que essa comorbidade é devida a presença de uma etiologia genética comum, este GWAS em larga escala investigou a sobreposição genética entre DA e dez características metabólicas: IMC, relação cintura quadril, DM2, glicemia e insulina de jejum, relação entre glicemia e insulina de jejum, colesterol total, triglicerídeos, LDL e HDL sérico. Dentre as dez características investigadas, três apresentaram associação com a DA. Foram estas o HDL sérico, a glicemia/insulina de jejum e a correlação glicemia e insulina de jejum, sendo a última a que apresentou a maior significância estatística. A meta-análise de traços cruzados revelou 4 locus, no genoma como um todo, associados à DA e glicemia de jejum. O primeiro locus (SNP índice: rs10501320, $P_{\text{meta}} = 2,80 \times 10^{-16}$) está próximo dos genes MADD, ACP2 e AGBL2, que desempenham um papel na sensibilidade à insulina (WAGNER et al. 2011), lisossomo e função cerebelar (van de BUNT et al. 2015) e complexos imunes (ZHANG et al. 2014). O segundo loci (SNP índice: rs12805422, $P_{\text{meta}} = 1,57 \times 10^{-13}$) envolve os genes C11orf94 e CRY2 que codificam uma proteína de ligação que regula o ciclo circadiano. O terceiro loci (SNP índice: rs1483121, $P_{\text{meta}} = 6,10 \times 10^{-10}$) está localizado em uma região intergênica muito próxima ao gene OR4S1 que regula a atividade do receptor acoplado à proteína G e a atividade da sinalização transmembrana. Além destes, Zhu et al. indicam que os loci genéticos representados por rs17747324 ($P_{\text{meta}} = 4,52 \times 10^{-9}$) no gene *TCF7L2* estão associados a DA e à glicemia de jejum. Estes loci incluem o rs7903146, já que existe desequilíbrio de ligação, como observado na Figura 7.

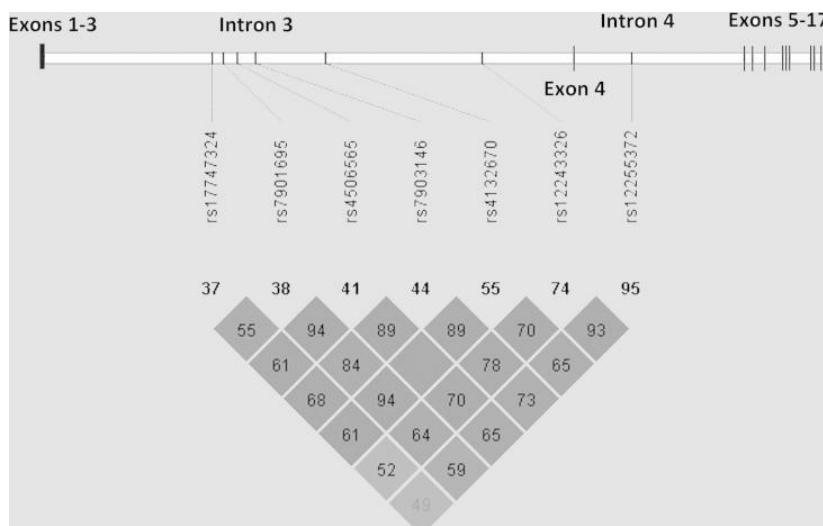


Figura 7. Variantes genéticas do *TCF7L2* relacionados a DM2. Desequilíbrio de ligação e posição relativa no gene (Haploview). Fonte: PANG, SMITH e HUMPHRIES (2013).

A análise funcional feita por Zhu et al. (2019) revelou que os loci identificados estão envolvidos no processo metabólico amilóide, remodelação de lipoproteínas e outras vias biológicas relacionadas. São necessários estudos mais detalhados para identificar as mutações e o mecanismo fisiopatológico exato que leva ao aumento do risco de TNC, dessa forma será possível identificar biomarcadores e novos alvos terapêuticos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar se o polimorfismo rs7903146, localizado no gene *TCF7L2*, está associado a Transtorno Neurocognitivo em uma população de idosos do Brasil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a prevalência do TNC, bem como suas formas Maior e Leve entre os indivíduos da amostra do Estudo SABE.
- Analisar as frequências alélicas e genotípicas do rs7903146 entre os grupos afetados e não afetados por DM.
- Verificar se a associação do polimorfismo com o TNC é dependente do acometimento por DM.
- Verificar se há associação entre o polimorfismo e outros fatores de risco para TNC: idade, gênero, parâmetros bioquímicos e antropométricos, obesidade e AVE;

3 MÉTODO

Estudo quantitativo, transversal, exploratório-descritivo e analítico, cujo objetivo foi averiguar a demência, segundo a presença de Diabetes Mellitus Tipo 2 e o genótipo rs7903146, entre os idosos do município de São Paulo. A coleta dos dados ocorreu em 2010, através de entrevistas com os 1118 idosos, com 60 anos ou mais, de ambos os sexos, utilizando-se um questionário próprio. Foram realizadas medidas antropométricas e coleta de sangue para exames laboratoriais e sequenciamento genômico. Fizeram-se análises descritivas dos dados, medidas descritivas de centralidade e dispersão, testes de associação e regressão logística para análise dos dados.

3.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

As seguintes bases de dados bibliográficas eletrônicas foram utilizadas: MEDLINE/PubMed, Scielo, LILACS (uma base de dados latino-americana), Cochrane e outras bases de dados indexadas pela BVS (Biblioteca Virtual em Saúde - uma biblioteca virtual de saúde latino-americana), além de estudos GWAS indexados no *NHGRI-EBI GWAS Catalog* (um catálogo de estudos GWAS mantido pelo Laboratório Europeu de Biologia Molecular).

A estratégia de busca utilizada na BVS foi elaborada utilizando o *PubMed Advanced Search Builder* e incluiu várias combinações de termos MESH/DECS relacionados a via de sinalização Wnt, Proteína 2 Semelhante ao Fator 7 de Transcrição ou *TCF7L2*, rs7903146, genótipo, variação genética, demência, cognição, Diabetes Mellitus, hiperglicemia e hiperinsulinemia. Nenhuma limitação foi aplicada na estratégia de pesquisa. Todos os estudos indexados no *GWAS Catalog* que citaram o gene *TCF7L2* também foram incluídos na revisão bibliográfica. As pesquisas foram repetidas imediatamente antes das análises finais e novos estudos recuperados para inclusão. Foram identificadas 303 referências no PubMed e 520 referências no BVS, além de 139 referências no *GWAS Catalog*.

O software Mendeley Desktop versão 1.19.4 foi utilizado para eliminação de artigos duplicados e seleção de artigos elegíveis para a revisão, além da organização das referências e exportação da citação no formato ABNT. Após a remoção de duplicatas, 604 referências foram selecionadas para realização da primeira triagem através da análise do título. Foram eliminadas 355 referências por um, ou mais, dos seguintes motivos: o estudo não estava disponível em português, inglês ou espanhol; o gene *TCF7L2* ou a via de sinalização WNT não eram citados; o tema do estudo era órgão ou fisiologia não relacionada a funções metabólicas ou neuronais.

Foram selecionadas 263 referências para a triagem através da leitura dos resumos, lista da qual foram eliminadas 37 referências por um, ou mais dos seguintes motivos: o estudo completo não estava disponível; foram utilizadas populações diminutas (menos de 100 indivíduos); o tema do estudo não tinha relação com a fisiopatologia do transtorno neurocognitivo. Os 212 trabalhos restantes foram selecionados para leitura do texto completo e análise da lista de referências em busca de estudos que fossem pertinentes ao tema do presente trabalho.

Além dos artigos identificados por meio das bases de dados, as diretrizes de diagnóstico e tratamento das enfermidades estudadas, elaboradas pelos órgãos de referência nacional e internacional, foram pesquisadas manualmente, tendo sido selecionadas as mais recentes e atualizadas.

Foram selecionados para a construção do referencial teórico os artigos publicados em revistas de maior impacto, com maior número de citações, que incluíam populações mais numerosas, realizados por pesquisadores de renome dentro do tema e os que acrescentavam informações mais detalhadas. Foram preteridos estudos que reproduziam achados de estudos maiores e cujos questionários e/ou testes diagnósticos não fossem padronizados e validados.

O fluxo seguido não teve como objetivo a elaboração de uma revisão sistemática sobre o tema, portanto o protocolo não foi registrado antes de se iniciar a pesquisa e a seleção de referências não foi realizada em par.

3.2 COORTE DO ESTUDO

A população estudada pertence a uma pesquisa de senescência multicêntrica chamada Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento (SABE). Coordenado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS), o estudo analisou idosos de sete centros urbanos do Caribe e da América Latina (Bridgetown - Barbados, Buenos Aires - Argentina, Havana - Cuba, Cidade do México - México, Montevideu - Uruguai, Santiago - Chile e São Paulo - Brasil) no ano 2000. A partir de então, o centro brasileiro segue uma abordagem longitudinal com recoleta a cada cinco anos, sob a coordenação da Escola de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP) (LEBRÃO et al., 2018). Foi utilizado o método de amostragem por conglomerados e a amostra faz uma reprodução quase exata da estrutura etária do município de São Paulo em 2010, não deixando dúvidas sobre sua representatividade (LEBRÃO et al., 2018).

O estudo SABE foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (número do protocolo, 2015/12837 / 1.015.223 e pelo Comitê Nacional Brasileiro de Ética em Pesquisa), além disso, todos os participantes assinaram o termo de consentimento, formulário de acordo com os requisitos regulatórios brasileiros de pesquisa com seres humanos (CORONA et. al 2015).

As amostras foram submetidas ao seqüenciamento do genoma inteiro na ocasião da recoleta de 2010. Assim, foi criado o ABraOM – Arquivo Brasileiro Online de Mutações: um biobanco de DNA que inclui na coleção de 2010, o que corresponde ao terceiro ponto no tempo da coorte de 2000, segundo ponto da coorte de 2006 e primeiro momento da coorte de 2010 (NASLAVSKY et. al, 2017).

Os critérios de exclusão da amostra total levaram em consideração a incompletude dos principais dados analisados neste estudo: idade, por ser o principal fator de risco para declínio cognitivo; sexo, por definir valores de corte de medidas antropométricas; pontuação no Mini-Exame do Estado Mental, usado para avaliar a presença ou não de Transtorno Neurocognitivo; pontuação no Questionário de Pfeffer

para Atividades Funcionais (QPAF), aplicado aos pacientes com Transtorno Neurocognitivo para definir se o transtorno era Leve ou Maior; presença ou não de Diabetes. Após a exclusão de indivíduos com dados incompletos nos referidos campos, o presente estudo baseia-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 DM; portadores de TNC sem DM; portadores de DM sem TNC; não portadores de DM e TNC). A figura 8 mostra a seleção da população utilizada neste estudo.

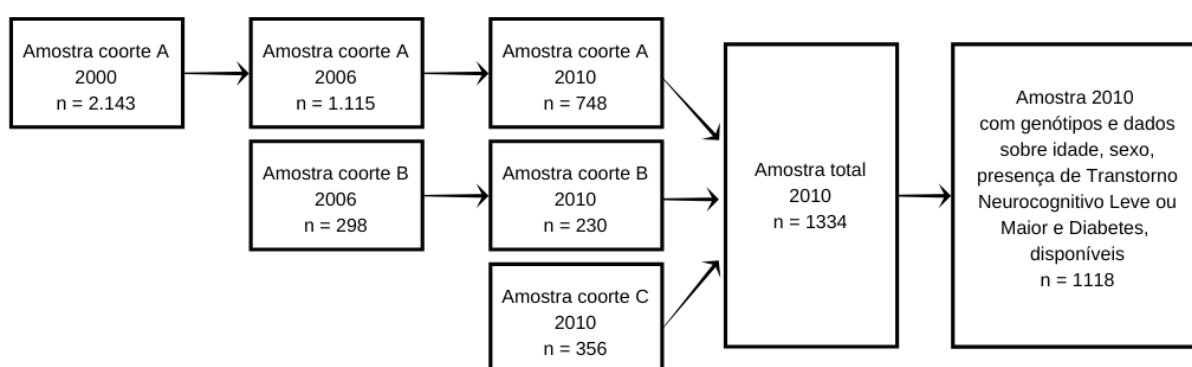


Figura 8. Composição da amostra. Número de pacientes incluídos em cada seguimento da coorte e seleção final da população do presente estudo. Fonte: adaptado de Lebrão et al. (2018).

Além disso, os genótipos foram analisados para verificar a associação entre Transtorno Neurocognitivo e Diabetes Mellitus, além da contribuição de outros fatores de risco envolvidos (idade, hipertensão, síndrome metabólica, dislipidemia entre outros).

3.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E ANTROPOMÉTRICAS

A coleta de dados foi realizada por entrevistadores treinados, utilizando um questionário específico (“Questionário C10”) proposto pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), traduzido e adaptado para uso no Brasil, cujo modelo está disponível no site da pesquisa SABE (USP, 2020). O questionário é composto de

13 seções, conforme a Quadro 5. Os conjuntos de dados analisados foram utilizados sob licença para o presente estudo e não estão disponíveis ao público devido à política da Pesquisa SABE. Foram disponibilizados para este estudo dados parciais das seções A, B, C, L e K.

Quadro 5. Seções do instrumento utilizado para coleta de dados pelo Estudo SABE. Fonte: Estudo SABE.

Seção	Temas
A	Informações pessoais
B	Avaliação Cognitiva
C	Estado de Saúde
D	Estado Funcional
E	Medicamentos
F	Usos e acessos a serviços
G	Rede de apoio familiar e social
H	História de trabalho e fontes de renda
J	Características de moradia
K	Antropometria
L	Mobilidade e Flexibilidade
M	Maus Tratos
N	Cuidadores

Os participantes foram entrevistados em seus domicílios, ocasião em que também foram realizadas medições antropométricos e testes de desempenho físico por um profissional de saúde devidamente qualificado, assim como a coleta de sangue para exames laboratoriais (CORONA et. al 2015; BUENO et. al 2017).

Foram avaliadas as variáveis demográficas e bioquímicas: idade, sexo, 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).

Transtorno Neurocognitivo foi identificado através da adaptação do MEEM, desenvolvido por Folstein et al. (1975), validado para o estudo SABE no Chile (ICAZA

e ALBALA, 1999). Foram considerados portadores de transtorno neurocognitivo os pacientes que alcançaram uma pontuação menor que 13 pontos. A sensibilidade e especificidade do teste são 93,8% e 93,9% respectivamente.

A presença de Transtorno Neurocognitivo Maior (ou Demência) foi avaliada através das Atividades de Vida Diária (AVD), com o Questionário de Pfeffer para Atividades Funcionais (QPAF) (PFEFFER et al., 1982), a avaliação foi realizada apenas para os pacientes que apresentaram Transtorno Neurocognitivo. Os pacientes cuja pontuação foi maior ou igual a 6 são considerados com Transtorno Neurocognitivo Maior, os demais foram considerados como portadores de Transtorno Neurocognitivo Leve.

Diabetes foi autorreferida através 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 autorreferida através 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.

O histórico de Câncer foi autorreferido através da pergunta "Alguma vez um médico lhe disse que o(a) Sr(a) tem (teve) câncer (excluir tumores menores da pele)?".

O histórico de Acidente Vascular Encefálico (AVE) foi autorreferido através 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 autorreferida através da pergunta "Alguma vez um médico ou enfermeiro lhe disse que tem alguma doença crônica do pulmão, como asma, bronquite ou enfisema?".

A escolaridade foi autorreferida através das perguntas "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?".

O histórico de eventos cardiovasculares foi autorreferido através 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)?”.

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 ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$). 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 ($\text{IMC} \leq 22 \text{ Kg/m}^2$), com peso adequado ($22 < \text{IMC} < 27 \text{ Kg/m}^2$) e pacientes com sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ Kg/m}^2$). 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 ($\text{IMC} < 23 \text{ Kg/m}^2$), com peso adequado ($23 \leq \text{IMC} \leq 28 \text{ Kg/m}^2$) e sobrepeso ($\text{IMC} > 28 \text{ Kg/m}^2$), além de pacientes com 66 anos ou mais com baixo peso ($\text{IMC} < 24 \text{ Kg/m}^2$), com peso adequado ($24 \leq \text{IMC} \leq 29 \text{ Kg/m}^2$) e sobrepeso ($\text{IMC} > 29 \text{ Kg/m}^2$).

A Síndrome de Fragilidade foi avaliada através do instrumento proposto por Fried et al. (2001), o qual utiliza a mensuração de cinco componentes conforme a Quadro 6. A presença de um ou dois 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 6. Diagnóstico 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.
2. Fadiga	Duas questões do <i>Center for Epidemiological Studies – Depression</i> (CES-D), validado para idosos brasileiros por Batistoni, Neri e Cupertino (2010): • “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?”; As respostas para ambas as questões eram: • 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. Idosos que responderam 2 ou 3 em pelo menos uma das duas perguntas pontuavam positivamente para o componente;
3. Redução da força	Força de preensão manual mensurada por meio do dinamômetro. Pontuaram para esse componente os idosos no quintil mais baixo de distribuição na estratificado por sexo e quartil do Índice De Massa Corporal (IMC). Homens: • Força $\leq 24,5$ kg para IMC $\leq 24,36$ kg/m²; • Força ≤ 25 kg para IMC 24,37 a 26,99 kg/m² ; • Força $\leq 26,5$ kg para IMC 27,0 a 29,62 kg/m² ; • Força ≤ 30 kg para IMC > 29,62 kg/m². Mulheres: • Força ≤ 14 kg para IMC $\leq 25,01$ kg/m²; • Força ≤ 14 kg para IMC 25,02 a 28,39 kg/m²; • Força $\leq 15,5$ kg para IMC 28,40 a 32,55 kg/m² ; • Força ≤ 16 kg para IMC > 30,55 kg/m²
4. Redução da velocidade de marcha	Teste de caminhada de três metros, parte da <i>Short Physical Performance Battery</i> (SPPB) (PFEFFER et al., 1982). Pontuaram para esse componente os idosos que estiveram no maior quintil da distribuição, estratificados por sexo e pelo valor mediano da estatura. Homens: • > 5,0 segundos para altura $\leq 1,66$ m • > 4,1 segundos para altura > 1,66 m Mulheres: • > 5,2 segundos para altura $\leq 1,52$ m • > 4,7 segundos para altura > 1,52 m
5. Baixo nível de atividade física	Versão curta (traduzida) do <i>International Physical Activity Questionnaire</i> (IPAQ) (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). Pontuaram para esse componente os idosos no menor quintil de gasto calórico, estratificado por sexo. Homens: < 457,2 kcal Mulheres: < 413,6 kcal

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 presença de Síndrome Metabólica foi verificada de acordo com os critérios do *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)*, a ferramenta mais utilizada no propósito deste diagnóstico (ALBERTI et al., 2009). A circunferência da cintura foi medida com uma fita de medição inelástica colocada no ponto médio entre a margem inferior da última costela palpável e o topo da crista ilíaca. Foram considerados portadores de Síndrome Metabólica os pacientes com 3 ou mais dos 5 critérios diagnósticos listados no Quadro 7.

Quadro 7. Critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica segundo o NCEP-ATP III. Fonte: adaptado da I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da Síndrome Metabólica (2005) e Alberti (2009).

Componentes	Níveis
1. Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal	• Homens: ≥ 102 cm • Mulheres: ≥ 88 cm
2. Triglicerídeos	• ≥ 150 mg/dL ou • Em tratamento para hipertrigliceridemia
3. HDL Colesterol	• Homens: < 40 mg/dL • Mulheres: < 50 mg/dL
4. Pressão arterial	• Sistólica: ≥ 130 mmHg ou • Diastólica: ≥ 85 mmHg ou • Em tratamento para hipertensão
5. Glicemia de jejum	• ≥ 100 mg/dL ou • Em tratamento para Diabetes Mellitus

3.4 SEQUENCIAMENTO GENÉTICO

A amostra total de pacientes teve seu genoma completo genotipado com uma cobertura média de 34x no Human Longevity Inc. (HLI, San Diego, Califórnia). As estratégias de sequenciamento e processamento biotecnológico foram publicados por Telenti et. al (2016). As amostras sequenciadas foram utilizadas para criar o Arquivo Brasileiro Online de Mutações (AbraOM): um biobanco de DNA (NASLAVSKY et al. 2017). Os genótipos foram analisados para verificar a associação do *locus* TCFTL2, através do polimorfismo rs7903146, com o Transtorno Neurocognitivo e DM, relacionando a contribuição da idade, Síndrome Metabólica e outras variáveis antropométricas, bioquímicas e clínicas.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram exibidas em números absolutos e porcentagens, variáveis contínuas em média $\pm$ desvio padrão (σ). As características antropométricas e clínicas foram comparadas entre afetados e não afetados por TNC. Foram verificadas as diferenças quanto as frequências genotípicas entre indivíduos de quatro grupos: portadores de TNC e DM; portadores de TNC sem DM; portadores de DM sem TNC; não portadores de DM e TNC. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para testar a normalidade da distribuição da amostra. As diferenças entre os grupos foram avaliadas com o teste χ^2 para dados categóricos, teste U de Mann-Whitney para 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 de acordo com o tamanho da amostra. A associação entre os SNP e características clínicas foi verificada nos modelos dominante, recessivo, aditivo e alélico. O intervalo de confiança adotado foi de 95%, o nível de significância foi

portanto $p < 0,05$. Todos os valores de p apresentados são de significância exata para dois lados. Foi realizada uma regressão logística binária com método de inclusão por razão de verossimilhança. O software SPSS (versão 25.0.0.0) foi escolhido para a realização análise *in sílica*.

4 RESULTADOS

As características quantitativas da amostra completa se encontram descritas por mínimo, máximo, média e desvio-padrão (σ). Foram incluídos no estudo 1118 idosos com média de 72,92 anos de idade, com um mínimo de 60,10 e máximo de 100,87 anos. O sexo feminino compôs a maior parte da população, correspondendo a 64,2% (N=718). A pontuação no MEEM foi em média 16 pontos, com um desvio padrão de 4 pontos. A prevalência de TNC foi de 12,9% (N=144). Diabetes foi autorreferido por 24,4% (N=273) dos participantes. Síndrome Metabólica foi identificada em 48,1% (N=523) da população do estudo, enquanto obesidade estava presente em 31,1% (N=322) dos participantes. O número de casos de AVE correspondeu a 8,1% (N=91). Dados adicionais podem ser encontrados em tabelas completas no Anexo.

4.1 O TNC NA AMOSTRA ESTUDADA

Na amostra estudada a prevalência de Transtorno Neurocognitivo foi de 12,9% (144 pacientes), os pacientes restantes (974) foram utilizados como controle. Dentre os que apresentaram TNC, 33 tinham TNC Leve e 111 (77,1%) TNC Maior.

A prevalência de idosos com TNC registrou aumento por faixa etária, sendo equivalente a 3,4% entre 60 a 69 anos; correspondente a 9,7% de 70 a 79 anos; e entre a população mais idosa, com 80 anos ou mais, a prevalência é cerca de um terço da amostra (33,6%). Tais diferenças foram estatisticamente significantes, como observado na Tabela 1, que descreve as características qualitativas da amostra de acordo com a presença de Transtorno Neurocognitivo. A partir dos 80 anos de idade a chance de ter TNC foi 8 vezes maior na comparação à população em idades inferiores ($\chi^2 = 142,5$; $P < 0.0001$; OR 7,97 IC 95% 5,46–11,63; RR 5,63 IC 95% 4,11–7,71). A chance de TNC Maior é 3,5 vezes maior em relação ao TNC Leve entre os idosos com idade igual ou superior a 80 anos ($\chi^2 = 9,86$; $P = 0.0017$; OR 3,50 IC 95% 1,56–7,84; RR 1,373 IC 95% 1,09–1,73). A Tabela 2 mostra que a média de idade no grupo caso foi cerca de 10 anos maior que a do grupo controle.

Tabela 1. Descrição das características qualitativas da amostra por presença de Transtorno Neurocognitivo.

Característica	Classificação	COM TNC		SEM TNC		P*
		N	N %	N	N %	
Sexo	Feminino	101	14,1%	617	85,9%	,113
	Masculino	43	10,8%	357	89,3%	
Idade (anos)	< 80 anos	50	6,0%	788	94,0%	,000*
	≥ 80 anos	94	33,6%	186	66,4%	
Idade (anos)	60 a 69 anos	17	3,4%	482	96,6%	,000*
	70 a 79 anos	33	9,7%	306	90,3%	
	≥ 80 anos	94	33,6%	186	66,4%	
Escolaridade (anos)	0-3 anos	102	23,9%	325	76,1%	,000*
	4-7 anos	29	7,0%	387	93,0%	
	8-14 anos	6	3,0%	196	97,0%	
	≥ 15 anos	0	0,0%	64	100,0%	
DM	Não	102	12,1%	743	87,9%	,155
	Sim	42	15,4%	231	84,6%	
Obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m ²)	Não	85	11,9%	629	88,1%	,355
	Sim	32	9,9%	290	90,1%	
IMC (OMS)	Baixo peso	5	29,4%	12	70,6%	,011*
	Eutrofia	40	14,8%	230	85,2%	
	Sobrepeso	40	9,4%	387	90,6%	
	Obesidade	32	9,9%	290	90,1%	
IMC (Lipschitz)	Baixo peso	22	21,6%	80	78,4%	,001*
	Peso adequado	44	11,9%	326	88,1%	
	Sobrepeso	51	9,0%	513	91,0%	
IMC (CDH)	Baixo peso	38	18,7%	165	81,3%	,001*
	Peso adequado	40	9,8%	367	90,2%	
	Sobrepeso	39	9,2%	387	90,8%	
AVE	Não	104	10,1%	923	89,9%	,000*
	Sim	40	44,0%	51	56,0%	
HAS	Não	38	10,7%	318	89,3%	,130
	Sim	106	13,9%	655	86,1%	
Eventos cardiovasculares	Não	99	11,7%	748	88,3%	,046*
	Sim	44	16,4%	225	83,6%	
Câncer	Não	130	12,5%	909	87,5%	,183
	Sim	14	17,7%	65	82,3%	
Doença pulmonar crônica	Não	134	13,3%	877	86,7%	,251
	Sim	10	9,3%	97	90,7%	
Síndrome Metabólica	Não	67	11,9%	498	88,1%	,448
	Sim	70	13,4%	453	86,6%	
Avaliação de Fragilidade	Robusto	13	3,2%	392	96,8%	,000*
	Pré-fragil	67	12,7%	462	87,3%	

Tabagismo	Frágil	43	39,1%	67	60,9%	,314
	Não	108	13,5%	691	86,5%	
	Sim	36	11,3%	283	88,7%	

No grupo caso a média de pontuação no MEEM foi 10 pontos menor que no grupo controle, como mostra a Tabela 2.

Tabela 2. Descrição da amostra por presença de transtorno neurocognitivo. Características quantitativas dos idosos.

Característica	COM TNC		SEM TNC		P*
	Média	σ	Média	σ	
Pontuação no MEEM	7	4	17	2	,000*
Idade (anos)	82,29	9,43	71,54	8,61	,000*
Escolaridade (anos)	2	2	5	4	,000*
DM: Evolução (anos)	12,44	11,03	9,63	8,71	0,173
DM: Idade ao ser diag. (anos)	69,63	12,62	62,54	10,26	,000*
AVE: Idade ao ser diag. (anos)	72,58	13,23	66,58	12,12	,016*
IMC 2000 (kg/m ²)	27,04	5,09	27,31	4,55	,725
IMC 2006 (kg/m ²)	26,23	5,14	27,13	4,85	,074
IMC 2010 (kg/m ²)	26,69	5,46	28,27	5,23	,003*
Circ. da cintura (cm)	92	12	95	12	,024*
PA Sistólica (mmHg)	144,50	23,99	140,15	22,30	,029*
PA Diastólica (mmHg)	77,98	12,16	79,91	12,02	,132
Síndrome Metabólica	3	1	2	1	,408
Fragilidade	2	1	1	1	,000*

A escolaridade também diferiu entre os grupos ($\chi^2 = 89,04$; $P < 0.0001$) (Tabela 1) tendo a prevalência de TNC uma distribuição inversamente proporcional ao número de anos completos de estudo, como evidencia a Figura 9. A média da escolaridade no grupo caso foi de 2 anos, enquanto no grupo controle foi de 5 anos, como mostra a Tabela 2, sendo essa diferença estatisticamente significativa.

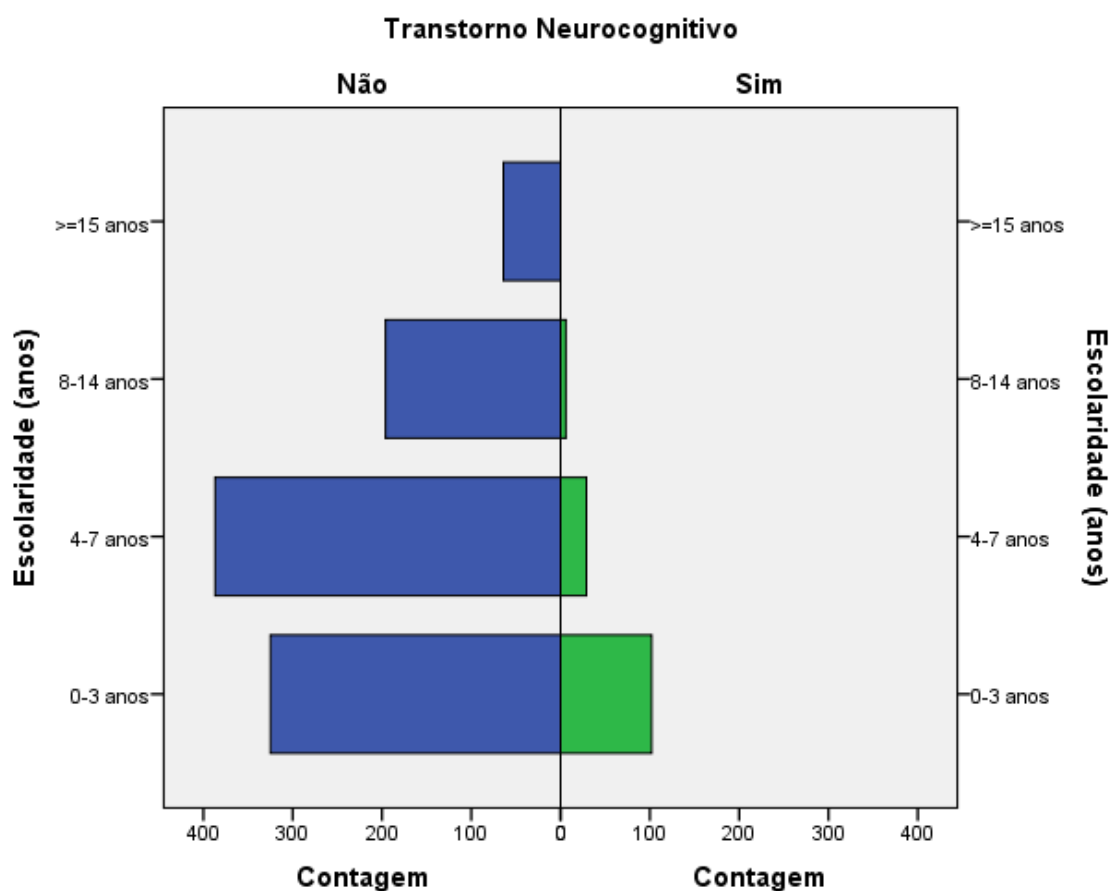


Figura 9. Distribuição da amostra por anos de escolaridade de acordo com a presença de Transtorno Neurocognitivo.

O Índice de Massa Corporal mostrou ser importante neste contexto, já que em diversas classificações ficou evidente a diferença estatística. Os grupos diferiram entre si nas classificações da OMS ($\chi^2 = 11,08$; $P = 0,011$), Lipschitz ($\chi^2 = 13,73$; $P = 0,001$) e CDH ($\chi^2 = 13,99$; $P = 0,001$), embora a diferença não apareça na comparação entre obesos (IMC igual ou superior a 30 kg/m^2) e não obesos de acordo com a definição da OMS. Ao analisar as quatro categorias da OMS vemos que os grupos de eutróficos e baixo peso contribuem para a diferença estatística, apresentando resíduos ajustados de 2,1 e 2,4 respectivamente. Na classificação de Lipschitz as categorias de Sobrepeso e Baixo peso são as responsáveis pela diferença, apresentando resíduos ajustados de 2,5 e 3,5 respectivamente, enquanto na classificação do CDH a diferença entre os grupos se deveu ao grupo do baixo peso apenas, que apresentou um resíduo ajustado de 3,7. Pacientes classificados como baixo peso, de acordo com a classificação do CDH, apresentaram 2,2 vezes mais chance de apresentar TNC que os demais ($\chi^2 = 13,9$; $P = 0,0002$; OR 2,20 IC 95% 1,44 – 3,35; RR 1,97 IC 95% 1,38 – 2,82). A Tabela 2 evidencia que essa diferença

estatística na distribuição do IMC ocorre somente na medição de 2010, diferindo a média dos dois grupos em 1,58 Kg/m², e que a circunferência da cintura foi cerca de 3 cm maior entre os não afetados por TNC.

Os pacientes que sofreram AVE tiveram uma chance 7 vezes maior de serem portadores de TNC em relação aos demais ($\chi^2 = 85,26$; $P < 0,0001$; OR 6,96 IC 95% 4,39–11,04; RR 4,34 IC 95% 3,23–5,83) (Tabela 1). Os pacientes portadores de TNC tiveram diagnóstico de AVE cerca de 6 anos mais tarde em relação aos não portadores de TNC e esta diferença foi estatisticamente significativa, como exhibe a Tabela 2.

Os eventos cardiovasculares também aumentaram as chances de sofrer de TNC ($\chi^2 = 3,983$; $P = 0,046$; OR 1,48 IC 95% 1,01–2,17; RR 1,40 IC 95% 1,01–2,17).

De acordo com a Tabela 1, não houve diferença quanto ao diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica, embora o grupo caso tenha apresentado uma diferença na pressão arterial Sistólica estatisticamente significativa (Tabela 2).

Embora a análise estatística não tenha evidenciado diferenças quanto à afecção por Diabetes Mellitus entre os grupos (Tabela 1), houve diferença quanto à Idade ao diagnóstico dessa comorbidade: os portadores de Transtorno Neurocognitivo foram diagnosticados em média 7 anos mais tarde que os demais, como mostra a Tabela 2.

Quanto aos critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica, não houveram diferenças entre os grupos com TNC e sem TNC (Tabela 3).

Tabela 3. Descrição dos critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica de acordo com a presença de Transtorno Neurocognitivo.

Característica	Classificação	COM TNC		SEM TNC		P*
		N	N %	N	N %	
Síndrome Metabólica	Não	67	11,9%	498	88,1%	,448
	Sim	70	13,4%	453	86,6%	
Circunferência da cintura	Normal	62	12,5%	433	87,5%	,382
	Alterada	59	10,8%	488	89,2%	
Pressão arterial	Normotensão	19	10,1%	169	89,9%	,213
	Hipertensão	125	13,4%	805	86,6%	
Glicemia	Normoglicemia	84	12,2%	607	87,8%	,358
	Hiperglicemia	60	14,1%	367	85,9%	
Triglicerídeos	Normal	98	12,6%	681	87,4%	,612
	Elevada	46	13,7%	290	86,3%	
HDL	Normal	71	11,5%	549	88,5%	,103
	Reduzido	73	14,7%	422	85,3%	

Ao analisar os critérios de S. de Fragilidade, a Tabela 2 mostra que número de critérios preenchidos foi significativamente maior entre o grupo portador de TNC. O único critério diagnóstico que não diferiu entre os grupos foi o de perda de peso involuntária, cuja análise estatística mostra um valor de significância bem próximo à 0,05 (Tabela 4). Os pacientes com reduzida atividade física apresentaram 3 vezes mais chance de serem portadores de TNC ($\chi^2 = 34,78$; $P < 0,0001$; OR = 3,08 IC 95% 2,09–4,54; RR = 2,67 IC 95% 1,90–3,76). Dentre os que apresentaram reduzida preensão palmar a chance de TNC foi 7 vezes maior ($\chi^2 = 110,3$; $P < 0,0001$; OR = 7,05 IC 95% 4,71–10,54 ; RR = 5,25 IC 95% 3,73–7,39). A chance de TNC entre os idosos com limitação da velocidade de deslocamento foi 4,6 vezes maior ($\chi^2 = 67,59$; $P < 0,0001$; OR = 4,64 IC 95% 3,14–6,85 ; RR = 3,68 IC 95% 2,66–5,09). Dentre os que tinham fadiga a chance de TNC foi aproximadamente 2 vezes maior ($\chi^2 = 7,20$; $P = 0,007$; OR = 1,99 IC 95% 1,19–3,31; RR = 1,79 IC 95% 1,18–2,73).

Tabela 4. Descrição dos critérios diagnósticos de Síndrome da Fragilidade de acordo com a presença de Transtorno Neurocognitivo.

Característica	Classificação	COM TNC		SEM TNC		P*
		N	N %	N	N %	
Avaliação de Fragilidade	Robusto	13	3,2%	392	96,8%	,000*
	Pré-fragil	67	12,7%	462	87,3%	
	Frágil	43	39,1%	67	60,9%	
Atividade física reduzida	Não	48	7,3%	611	92,7%	,000*
	Sim	75	19,5%	310	80,5%	
Preensão palmar reduzida	Não	44	5,7%	734	94,3%	,000*
	Sim	79	29,7%	187	70,3%	
Velocidade de deslocamento reduzida	Não	57	7,2%	737	92,8%	,000*
	Sim	66	26,4%	184	73,6%	
Perda de peso involuntária	Não	112	11,3%	877	88,7%	,052
	Sim	11	20,0%	44	80,0%	
Fadiga	Não	101	10,8%	830	89,2%	,007*
	Sim	22	19,5%	91	80,5%	

Se comparados os critérios de S. de Fragilidade entre os grupos com TNC Maior e Leve podemos notar que o Status cognitivo impacta muito a chance de fragilidade (Tabela 5). Os pacientes com reduzida atividade física apresentaram 3,8 vezes mais chance de serem portadores de TNC Maior ($\chi^2 = 10$; $P = 0,0016$; OR = 3,8 IC 95% 1,6–8,7; RR = 1,4 IC 95% 1,1–1,9). Dentre os que apresentaram reduzida

preensão palmar a chance de TNC Maior foi 3,2 vezes maior ($\chi^2 = 7,9$; $P = 0,005$; OR = 3,2 IC 95% 1,4–7,4 ; RR = 1,4 IC 95% 1,1–1,8). A chance de TNC Maior entre os idosos com limitação da velocidade de deslocamento foi 4,3 vezes maior ($\chi^2 = 11$; $P < 0,0008$; OR = 4,3 IC 95% 1,8-10; RR = 1,4 IC 95% 1,1-1,8). 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 5. Descrição dos critérios diagnósticos de Síndrome da Fragilidade por gravidade de Transtorno Neurocognitivo.

Característica	Classificação	TNC MAIOR		TNC LEVE		P*
		N	N %	N	N %	
Avaliação de Fragilidade	Robusto	5	38,5%	8	61,5%	,001*
	Pré-fragil	48	71,6%	19	28,4%	
	Frágil	38	88,4%	5	11,6%	
Atividade física reduzida	Não	28	58,3%	20	41,7%	,002*
	Sim	63	84,0%	12	16,0%	
Preensão palmar reduzida	Não	26	59,1%	18	40,9%	,005*
	Sim	65	82,3%	14	17,7%	
Velocidade de deslocamento reduzida	Não	34	59,6%	23	40,4%	,001*
	Sim	57	86,4%	9	13,6%	
Perda de peso involuntária	Não	82	73,2%	30	26,8%	-
	Sim	9	81,8%	2	18,2%	
Fadiga	Não	74	73,3%	27	26,7%	,698
	Sim	17	77,3%	5	22,7%	

Os grupos com TNC Maior e Leve diferiram principalmente quanto à idade, tendo o grupo maior de 80 anos uma chance 3,5 vezes maior de apresentar TNC Maior ($\chi^2 = 9865,1$; $P < 0,0017$; OR = 3,5 IC 95% 1,4-4,6; RR = 2,5 IC 95% 1,6-7,8). Ao comparar as demais características, quantitativas e qualitativas, clínicas e laboratoriais, entre os grupos com TNC Leve e Maior não foram encontradas diferenças. As tabelas podem ser encontradas no Anexo. Por este motivo, optou-se por não diminuir a amostra separando os grupos.

Não houve diferenças nos exames laboratoriais entre os grupos afetado e não afetado por TNC, como mostra a Tabela 6.

Tabela 6. Descrição da amostra por presença de Transtorno Neurocognitivo. Características bioquímicas dos idosos.

Característica	COM TNC		SEM TNC		P*
	Média	σ	Média	σ	
Glicemia (mg/dL)	101	38	98	37	,245
Hb glicosilada (%)	6,15	1,18	6,11	1,10	,348
Colesterol total (mg/dL)	200	44	205	41	,137
Triglicerídeos (mg/dL)	140	101	136	86	,733
LDL (mg/dL)	123	34	129	35	,083
HDL (mg/dL)	49	17	50	14	,247
Eritrócitos (cél./mm ³)	4,72	,47	4,75	,50	,390
Hemoglobina (g/dL)	13,98	1,44	14,10	1,42	,251
Hematócrito (%)	43	4	43	4	,161
RDW (%)	14,06	1,00	14,00	1,22	,231
Leucócitos (cél./mm ³)	6497	1753	6651	1932	,339
Plaquetas (cél./mm ³)	245958	73881	242859	66101	,972
Ferro sérico (mg/dL)	86	33	88	31	,219
Ferritina (ng/dL)	177,31	157,22	191,58	194,53	,288
Uremia (mg/dL)	39	14	40	14	,180
Creatininemia (mg/dL)	,95	,42	,97	,39	,225
Albuminemia (mg/dL)	3,83	,33	3,87	,32	,158
Uricemia (mg/dL)	5,22	1,53	5,16	1,48	,699
PCR (mg/L)	4,83	9,33	4,70	8,84	,884
TSH (mU/L)	3,24	3,28	3,26	4,19	,930
T4L (ng/dL)	1,13	,38	1,14	,39	,064
Glicosúria (mg/100mL)	35	150	38	160	,698
Cetonúria (mmol)	,12	,31	,13	,33	,978
Creatininúria (mg/dL)	120,69	77,79	114,61	76,84	,444
Proteinúria (g/24h)	,13	,53	,09	,34	,448

4.2 IMPACTO DO GENÓTIPO rs7903146 NO TNC

Não houve desvio das distribuições genotípicas do equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p = 0,330$). As distribuições alélicas e genotípicas da população total podem ser observadas na Tabela 7.

Tabela 7. Descrição da amostra completa. Genótipo para o rs7903146 do gene TCFTL2.

Modelo	Classificação	N	N%
Modelo Aditivo	CC	528	47,2%
	CT	491	43,9%
	TT	99	8,9%
	C	1547	72,4%
	T	590	27,6%
Modelo Dominante	CC	528	47,2%
	CT+TT	590	52,8%
Modelo Recessivo	CC+CT	1019	91,1%
	TT	99	8,9%

O genótipo rs7903146 não demonstrou estar relacionado à longevidade na amostra (Tabelas 8 e 9).

Tabela 8. Descrição da amostra por idade em relação ao genótipo para o rs7903146 do gene TCFTL2.

Modelo	Classificação	< 80 anos		≥ 80 anos		P*
		N	N%	N	N%	
Modelo Aditivo	CC	400	75,8%	128	24,2%	,566
	CT	361	73,5%	130	26,5%	
	TT	77	77,8%	22	22,2%	
	C	1161	75,0%	386	15,0%	,879
	T	515	74,7%	174	25,3%	
Modelo Dominante	CC	400	75,8%	128	24,2%	,558
	CT+TT	438	74,2%	152	25,8%	
Modelo Recessivo	CC+CT	761	74,7%	258	25,3%	,497
	TT	77	77,8%	22	22,2%	

Tabela 9. Descrição da amostra por idade em relação ao genótipo para o rs7903146 do gene TCF7L2.

Modelo	Classificação	60 a 69		70 a 79		≥ 80		P*
		N	N%	N	N%	N	N%	
Modelo Aditivo	CC	243	46,0%	157	29,7%	128	24,2%	,294
	CT	218	44,4%	143	29,1%	130	26,5%	
	TT	38	38,4%	39	39,4%	22	22,2%	
	C	704	45,5%	457	29,5%	386	25,0%	,389
	T	294	42,6%	221	32,0%	174	25,4%	
Modelo Dominante	CC	243	46,0%	157	29,7%	128	24,2%	,669
	CT+TT	256	43,4%	182	30,8%	152	25,8%	
Modelo Recessivo	CC+CT	461	45,2%	300	29,4%	258	25,3%	,120
	TT	38	38,4%	39	39,4%	22	22,2%	

A Tabela 10 mostra as diferenças alélicas e genótípicas observadas entre os grupos portadores (N=273) e não portadores de DM (N=845). Na amostra estudada, o DM teve 1,8 vezes mais chance de ocorrer em homozigotos para o alelo T em comparação aos portadores dos demais genótipos ($\chi^2 = 7,00$; $P = 0,008$; OR 1,8 IC 95% 1,20–2,80; RR 1,50 IC 95% 1,10–2,00).

Tabela 10. Descrição da amostra por presença de Diabetes Mellitus em relação ao genótipo TCF7L2 rs7903146.

Modelo	Classificação	COM DM		SEM DM		P*
		N	N%	N	N%	
Modelo Aditivo	CC	119	22,5%	409	77,5%	,024*
	CT	119	24,2%	372	75,8%	
	TT	35	35,4%	64	64,6%	
	C	357	23,1%	1190	76,9%	,027*
	T	189	27,4%	500	72,6%	
Modelo Dominante	CC	119	22,5%	409	77,5%	,166
	CT+TT	154	26,1%	436	73,9%	
Modelo Recessivo	CC+CT	238	23,4%	781	76,6%	,008*
	TT	35	35,4%	64	64,6%	

Na população estudada, a obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) estava presente em 322 (28,8%) indivíduos, e teve 1,4 vezes mais chance de ocorrer em homozigotos para o

alelo C ($\chi^2 = 7,198$; $P = 0,007$; OR 1,43 IC 95% 1,101–1,868 RR 1,282 IC 95% 1,069–1,537) como mostra a Tabela 11.

Tabela 11. Descrição da amostra por presença de obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m²) em relação ao genótipo *TCF7L2* rs7903146.

Modelo	Classificação	OBESO		NÃO OBESO		P*
		N	N%	N	N%	
Modelo Aditivo	CC	171	32,4%	315	59,7%	,025*
	CT	127	25,9%	330	67,2%	
	TT	24	24,2%	69	69,7%	
	C	469	32,8%	960	67,2%	,010*
	T	175	27,2%	468	72,8%	
Modelo Dominante	CC	171	32,4%	315	59,7%	,007*
	CT+TT	151	25,6%	399	67,6%	
Modelo Recessivo	CC+CT	298	29,2%	645	63,3%	,249
	TT	24	24,2%	69	69,7%	

Houve diferença significativa quanto à frequência alélica e genotípica entre os portadores de TNC (N=144) e não portadores de TNC (N=974), como mostra a Tabela 12. O TNC teve 1,62 vezes mais chance de ocorrer em homozigotos para o alelo C em comparação aos portadores dos demais genótipos ($\chi^2 = 7,189$; $P = 0,007$; OR 1,62 IC 95% 1,14–2,30; RR 1,52 IC 95% 1,12– 2,07).

Tabela 12. Descrição da amostra por presença de TNC em relação ao genótipo *TCF7L2* rs7903146.

Modelo	Classificação	COM TNC		SEM TNC		P*
		N	N%	N	N%	
Modelo Aditivo	CC	83	15,7%	445	84,3%	,021*
	CT	53	10,8%	438	89,2%	
	TT	8	8,1%	91	91,9%	
	C	219	14,2%	1328	85,8%	,007*
	T	69	10,1%	620	89,9%	
Modelo Dominante	CC	83	15,7%	445	84,3%	,007*
	CT+TT	61	10,3%	529	89,7%	
Modelo Recessivo	CC+CT	136	13,3%	883	86,7%	,135
	TT	8	8,1%	91	91,9%	

Na Figura 10 podemos verificar que a maior parcela dos afetados por TNC são portadores homozigotos do alelo C, enquanto na população normal os portadores de CT ou TT são mais numerosos. Esta diferença é estatisticamente significativa (Tabela 12).

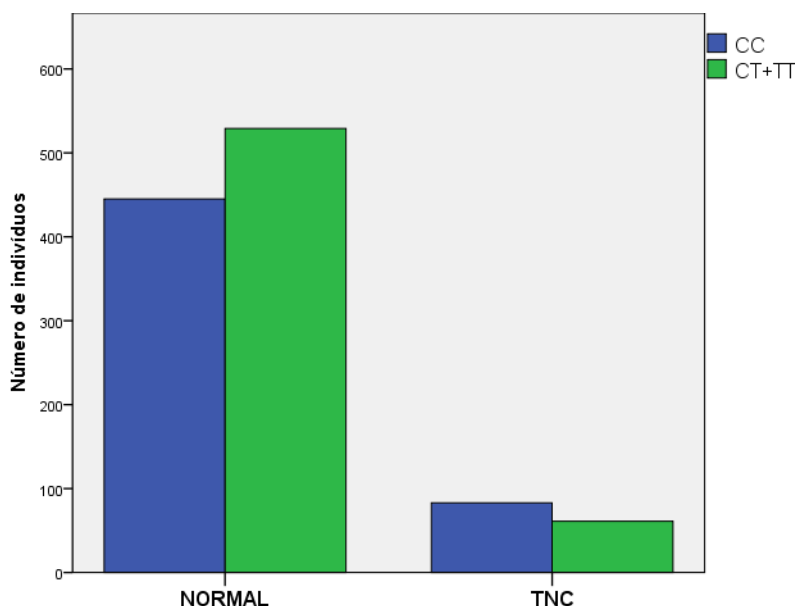


Figura 10. Incidência de TNC no modelo dominante para T.

Se comparados os grupos com TNC Leve e com TNC Maior não observamos diferenças estatísticas em relação ao genótipo no modelo Aditivo ($\chi^2 = 0,78$; $P = 0,678$) (Tabela 13). O mesmo acontece nos modelos dominante e recessivo.

Tabela 13. Descrição da amostra por gravidade de Transtorno Neurocognitivo em relação ao genótipo *TCF7L2* rs7903146.

Modelo	Classificação	TNC MAIOR		TNC LEVE		P*
		N	N%	N	N%	
Modelo Aditivo	CC	62	74,7%	21	25,3%	,678
	CT	43	81,1%	10	18,9%	
	TT	6	75,0%	2	25,0%	
	C	167	76,3%	52	23,7%	,551
	T	55	79,7%	14	20,3%	
Modelo Dominante	CC	62	74,7%	21	25,3%	,427
	CT+TT	49	80,3%	12	19,7%	
Modelo Recessivo	CC+CT	105	77,2%	31	22,8%	,885 ^a
	TT	6	75,0%	2	25,0%	

a. Mais de 20% das células nesta subtabela esperavam contagens de células menores que 5. Os resultados de qui-quadrado podem ser inválidos.

O indivíduo que sofreu AVE apresentou uma chance 7 vezes maior de apresentar TNC ($\chi^2 = 85,26$; $P < 0,0001$; OR 6,96 IC 95% 4,39–11,04; RR 1,31 IC 95% 1,18-1,45). Houve diferença significativa quanto à frequência genotípica, no modelo dominante para o alelo T, entre os portadores de AVE (N=91) e não portadores de AVE (N=1027), como mostra a Tabela 14. Pacientes homozigotos para T tiveram uma chance 2,2 vezes maior de sofrer AVE em comparação aos portadores dos demais genótipos ($\chi^2 = 7,143$; $P = 0,008$; OR 2,22 IC 95% 1,22–4,03; RR 1,10 IC 95% 1,01-1,21).

Tabela 14. Descrição da amostra por presença AVE em relação ao genótipo *TCF7L2* rs7903146.

Modelo	Classificação	COM AVE		SEM AVE		P*
		N	N%	N	N%	
Modelo Aditivo	CC	43	8,1%	485	91,9%	,020*
	CT	33	6,7%	458	93,3%	
	TT	15	15,2%	84	84,8%	
	C	119	7,7%	1428	92,3%	,246
	T	63	9,1%	626	90,9%	
Modelo Dominante	CC	43	8,1%	485	91,9%	,996
	CT+TT	48	8,1%	542	91,9%	
Modelo Recessivo	CC+CT	76	7,5%	943	92,5%	,008*
	TT	15	15,2%	84	84,8%	

Dentre os não acometidos por AVE (N=1027), os portadores homozigotos para C tiveram 1,6 vezes mais chance de serem acometidos por TNC ($\chi^2 = 5,087$; $P = 0,024$; OR 1,598 IC 95% 1,06–2,40; RR 1,27 IC 95% 1,01-1,60) (Tabela 15).

Tabela 15. Descrição da amostra por genótipo *TCF7L2* rs7903146 e presença de AVE e Transtorno Neurocognitivo.

		COM AVE					SEM AVE				
		COM TNC		SEM TNC		P*	COM TNC		SEM TNC		P*
		N	N%	N	N%		N	N%	N	N%	
Modelo Aditivo	CC	23	53,5%	20	46,5%	,078	60	12,4%	425	87,6%	,061
	CT	14	42,4%	19	57,6%		39	8,5%	419	91,5%	
	TT	3	20,0%	12	80,0%		5	6,0%	79	94,0%	
Modelo Dominante	CC	23	53,5%	20	46,5%	,083	60	12,4%	425	87,6%	,024*
	CT+TT	17	35,4%	31	64,6%		44	8,1%	498	91,9%	
Modelo Recessivo	CC+CT	37	48,7%	39	51,3%	,041*	99	10,5%	844	89,5%	,186
	TT	3	20,0%	12	80,0%		5	6,0%	79	94,0%	

Analisado o impacto do genótipo no diagnóstico de Síndrome Metabólica, não foram encontradas diferenças entre grupos na amostra (Tabela 16). Porém, a homozigose para o alelo C aumentou 1,3 vezes a chance de obesidade abdominal ($\chi^2 = 4,346$; $P = 0,037$; OR 1,296 IC 95% 1,02–1,66; RR 1,13 IC 95% 1,01-1,27) e a homozigose para T aumentou 1,59 vezes a chance de hiperglicemia ($\chi^2 = 4,874$; $P = 0,027$; OR 1,59 IC 95% 1,05–2,41; RR 1,04 IC 95% 1,01-1,08). Na hiperglicemia o efeito parece ser aditivo visto que a associação também aparece neste modelo ($\chi^2(2) = 6,668$; $P = 0,035$).

Tabela 16. Descrição da amostra por presença de critérios de Síndrome Metabólica em relação ao genótipo *TCF7L2* rs7903146.

Característica	Classificação	CC		CT+TT		P*	CC+CT		TT		P*
		N	N %	N	N %		N	N %	N	N %	
Síndrome Metabólica	Não	261	46,2%	304	53,8%	,472	517	91,5%	48	8,5%	,692
	Sim	253	48,4%	270	51,6%		475	90,8%	48	9,2%	
Circunferência da cintura	Normal	216	43,6%	279	56,4%	,037*	448	90,5%	47	9,5%	,539
	Alterada	274	50,1%	273	49,9%		501	91,6%	46	8,4%	
Pressão arterial	Normotensão	86	45,7%	102	54,3%	,655	169	89,9%	19	10,1%	,508
	Hipertensão	442	47,5%	488	52,5%		850	91,4%	80	8,6%	
Glicemia	Normoglicemia	342	49,5%	349	50,5%	,053	640	92,6%	51	7,4%	,027*
	Hiperglicemia	186	43,6%	241	56,4%		379	88,8%	48	11,2%	
Triglicerídeos	Normal	369	47,4%	410	52,6%	,844	715	91,8%	64	8,2%	,303
	Elevada	157	46,7%	179	53,3%		302	89,9%	34	10,1%	
HDL	Normal	292	47,1%	328	52,9%	,953	569	91,8%	51	8,2%	,457
	Reduzido	234	47,3%	261	52,7%		448	90,5%	47	9,5%	

No modelo dominante para T o genótipo mostrou influência significativa na distribuição de pontuação no MEEM (Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes, $p = 0,014$). A diferença na pontuação do MEEM se mostrou ainda mais acentuada dentre os maiores de 80 anos no modelo dominante. Os portadores de pelo o menos uma mutação apresentaram uma media 2 pontos superior (media 14, desvio padrão +/- 5) aos homozigotos para C (media 12 , desvio padrão +/- 6), com significância estatística (Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes, $p = 0,003$). No modelo aditivo a média de pontuação mostrou ser diretamente proporcional ao número de mutações após os 80 anos (Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes, $p = 0,012$), como mostra a Figura 11.

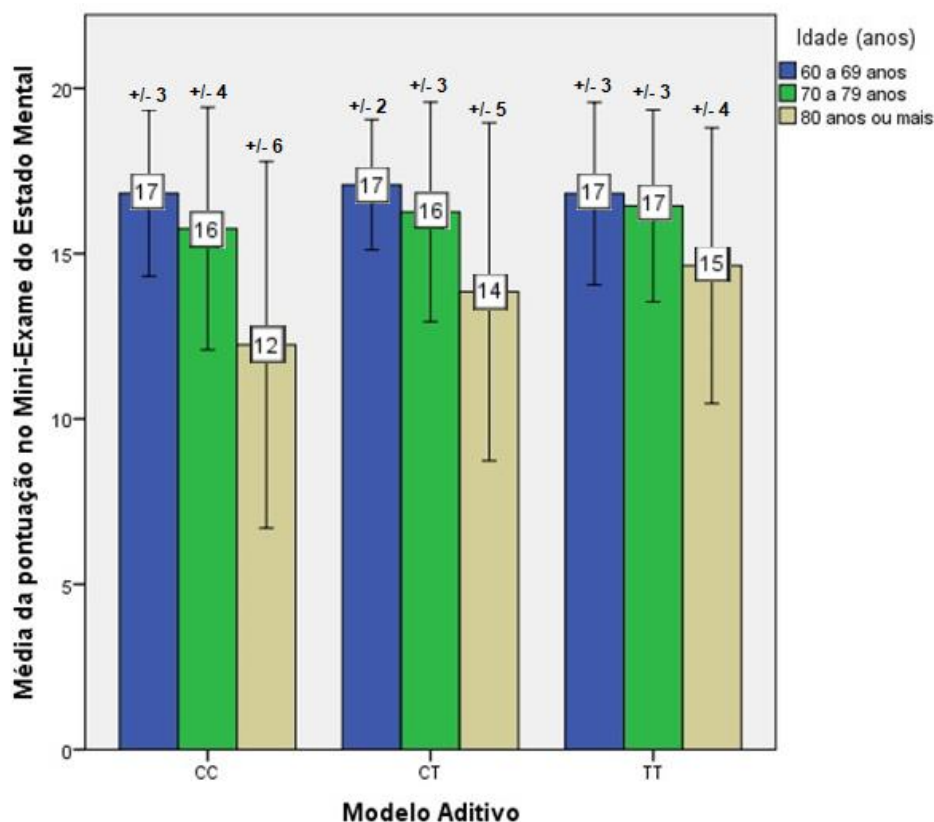


Figura 11. Média da pontuação no Mini-Exame do Estado Mental de acordo com o genótipo corrigida para a faixa etária. Um desvio padrão para mais e para menos.

Dentre os acometidos por Diabetes Mellitus (N=273), os indivíduos homozigotos para C tiveram 2 vezes mais chance de apresentar TNC em relação aos portadores de pelo o menos uma mutação ($\chi^2 = 5,125$; $P = 0,024$; OR 2,14 IC 95% 1,10–4,19; RR 1,47 IC 95% 1,00-2,15) (Tabela 17).

Tabela 17. Descrição da amostra por genótipo *TCF7L2* rs7903146 e presença de Diabetes Mellitus e Transtorno Neurocognitivo.

		COM DM					SEM DM				
		COM TNC		SEM TNC			COM TNC		SEM TNC		
		N	N%	N	N%	P*	N	N%	N	N%	P*
Modelo Aditivo	CC	25	59,5%	94	40,7%	,077	58	56,9%	351	47,2%	,113
	CT	13	31,0%	106	45,9%		40	39,2%	332	44,7%	
	TT	4	9,5%	31	13,4%		4	3,9%	60	8,1%	
Modelo Dominante	CC	25	59,5%	94	40,7%	,024*	58	56,9%	351	47,2%	,068
	CT+TT	17	40,5%	137	59,3%		44	43,1%	392	52,8%	
Modelo Recessivo	CC+CT	38	90,5%	200	86,6%	,487	98	96,1%	683	91,9%	,137
	TT	4	9,5%	31	13,4%		4	3,9%	60	8,1%	

No grupo portador de TNC não houve diferença estatística entre os grupos genotípicos quanto a presença ou não de Diabetes Mellitus (Tabela 18).

Tabela 18. Descrição da amostra por genótipo *TCF7L2* rs7903146 e presença de Transtorno Neurocognitivo e Diabetes Mellitus.

		COM TNC					SEM TNC				
		COM DM		SEM DM		P*	COM DM		SEM DM		P*
		N	N%	N	N%		N	N%	N	N%	
Modelo Aditivo	CC	25	59,5%	58	56,9%	,322	94	40,7%	351	47,2%	,029*
	CT	13	31,0%	40	39,2%		106	45,9%	332	44,7%	
	TT	4	9,5%	4	3,9%		31	13,4%	60	8,1%	
Modelo Dominante	CC	25	59,5%	58	56,9%	,769	94	40,7%	351	47,2%	,081
	CT+TT	17	40,5%	44	43,1%		137	59,3%	392	52,8%	
Modelo Recessivo	CC+CT	38	90,5%	98	96,1%	,182 ^a	200	86,6%	683	91,9%	,015*
	TT	4	9,5%	4	3,9%		31	13,4%	60	8,1%	
	Total	42	29,2%	102	70,8%		231	24,7%	743	75,3%	

a. Mais de 20% das células nesta subtabela esperavam contagens de células menores que 5. Os resultados de qui-quadrado podem ser inválidos.

Na amostra estudada, o indivíduo portador de DM teve 2 vezes mais chance de apresentar AVE em relação aos não portadores de DM ($\chi^2 = 10,590$; $P = 0,001$; OR 2,07 IC 95% 1,32–3,23; RR 1,25 IC 95% 1,06-1,47). Dentre os não acometidos por DM (N=845) os portadores de dois alelos mutados tiveram aproximadamente 3 vezes mais chance de apresentar AVE ($\chi^2 = 9,060$; $P = 0,003$; OR 2,96 IC 95% 1,42–6,19; RR 1,13 IC 95% 1,01-1,28) (Tabela 19). Já para os portadores de DM não foi encontrada relação estatística entre o genótipo e AVE. As estatísticas apresentadas acima, que levam em consideração o paciente ter se autorreferido portador de DM, não perdem significância se analisada a presença de DM através das medidas de glicemia de jejum (maior que 126mg/dL) e hemoglobina glicada (maior que 6,5%). Tabelas detalhadas podem ser encontradas no Anexo.

Tabela 19. Descrição da amostra por genótipo *TCF7L2* rs7903146 e presença de Diabetes Mellitus e AVE.

		COM DM					SEM DM				
		COM AVE		SEM AVE		P*	COM AVE		SEM AVE		P*
		N	N%	N	N%		N	N%	N	N%	
Modelo Aditivo	CC	19	16,0%	100	84,0%	,289	24	5,9%	385	94,1%	,011*
	CT	11	9,2%	108	90,8%		22	5,9%	350	94,1%	
	TT	5	14,3%	30	85,7%		10	15,6%	54	84,4%	
Modelo Dominante	CC	19	16,0%	100	84,0%	,172	24	5,9%	385	94,1%	,390
	CT+TT	16	10,4%	138	89,6%		32	7,3%	404	92,7%	
Modelo Recessivo	CC+CT	30	12,6%	208	87,4%	,781 ^a	46	5,9%	735	94,1%	,003*
	TT	5	14,3%	30	85,7%		10	15,6%	54	84,4%	

Nesta amostra o genótipo não teve relação estatisticamente significativa com as demais taxas dos exames bioquímicos analisados, tampouco com a incidência de cancer, hipertensão, eventos cardiovasculares ou doenças crônicas pulmonares. Estes dados podem ser verificados nas tabelas contidas no Anexo.

4.3 REGRESSÃO LOGÍSTICA

Foi realizada uma regressão logística binária para verificar se o genótipo rs7903146 é preditor do desenvolvimento de TNC na amostra completa (N=1118). O modelo contendo o alelo C do SNP rs7903146 como recessivo foi significativo [$X^2(1) = 7,188$; $p = 0,007$, $R^2_{\text{Negekerke}} = 0,012$] indicando que portadores do genótipo CC tem maior chance de desenvolver o TNC (OR = 1,617; IC 95%, 1,136-2,304; $P = 0,008$).

Na busca pelo modelo que pudesse obter a capacidade de previsão mais aproximada do TNC, optou-se por uma regressão logística binária com método de inclusão de variáveis adicionais de acordo com a razão de verossimilhança. O modelo de partida incluiu o genótipo (modelo recessivo para o alelo C) e as variáveis que demonstraram maior influência sobre a TNC de acordo com os testes de associação apresentados na sessão 4.1 e 4.2, sendo elas: idade (anos), escolaridade (maior ou igual oito anos ou menor que oito anos) e AVE (sim ou não). Foram selecionados todos os indivíduos para os quais estavam disponíveis dados completos para todas as variáveis testadas. Foram incluídos na análise um total de 283 casos, que corresponderam a 25,3% da amostra total do presente estudo.

O modelo de regressão que incluiu as variáveis descritas na Tabela 20 foi o que resultou no melhor ajuste [$X^2(7) = 64,033$; $p = 0,000$, $R^2_{\text{Negekerke}} = 0,331$]. Embora não tenha sido capaz de prever com acurácia o TNC, o valor preditivo positivo deste modelo foi de 33,3%, enquanto no modelo base este valor foi de 17,6%.

Tabela 20. Variáveis incluídas no modelo de regressão logística binária.

Variável	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Genótipo (CC)	1,028	,365	7,918	1	,005	2,796	1,366	5,721
AVE	,844	,479	3,098	1	,078	2,325	,909	5,949
Idade	,070	,029	5,869	1	,015	1,072	1,013	1,134
Escolaridade	-1,331	,779	2,918	1	,088	,264	,057	1,217
PA Sistólica	,017	,008	4,918	1	,027	1,017	1,002	1,032
Ativ. física reduzida	1,281	,379	11,442	1	,001	3,599	1,714	7,559
Vel. desloc. reduzida	,859	,389	4,865	1	,027	2,360	1,100	5,063

Sexo, DM, HAS, IMC, circunferência da cintura e do quadril, Doença Cardiovascular, Câncer, Doenças Pulmonares, Tabagismo, SM, obesidade abdominal, Hiperglicemia, Hipertrigliceridemia, HDL reduzido, força de preensão palmar reduzida, perda de peso não intencional e fadiga não foram precursores significativos. Exames laboratoriais que também não foram capazes de aumentar a capacidade de predição do modelo de regressão incluíram glicemia, hemoglobina glicada, colesterolemia, trigliceridemia, valores de LDL e HDL séricos, contagem de eritrócitos, hematócrito, contagem de leucócitos e plaquetas, ferro, ferritina, proteína C reativa, uréia, creatinina, albumina e ácido úrico.

5 DISCUSSÃO

Para discutir os resultados obtidos é interessante partir da análise da população deste estudo. Por ser uma amostragem por conglomerados, a amostra reproduz a estrutura etária da cidade de São Paulo (Tabela 21 - Anexo), próxima da distribuição etária da população brasileira e portanto espera-se uma distribuição genotípica igualmente representativa. Utilizado questionário proposto pela OPAS e as ferramentas de diagnóstico clínico mais difundidas pelo mundo intenciona-se facilitar a comparação desta população com outras populações em futuros trabalhos. Foram analisadas as associações entre o polimorfismo rs7903146 no gene *TCF7L2* com TNC, DM2 e outras comorbidades tais como obesidade, HAS, AVE entre outras. Estas, tendem a provocar alterações no quadro metabólico do indivíduo aumentando o risco de TNC conforme progressão da idade. Por meio da busca na literatura não foram identificados estudos anteriores que analisem o impacto do SNP rs7903146 no acometimento por TNC, portanto a discussão levará em consideração dados de estudos que analisam características isoladas de cada comorbidade em suas amostras.

Em complacência com a literatura, a idade foi o fator de risco mais impactante para o desenvolvimento de TNC nos idosos, sendo a prevalência dentre os maiores de 80 anos 10 vezes maior que entre a população entre 60 e 69 anos. O que se explica pelo processo de senescência, que cursa com acúmulo de proteínas alteradas, diminuição do número de unidades transportadoras de glicose, acúmulo de mutações no DNA celular, morte neuronal, diminuição da musculatura, dentre outras alterações que prejudicam o bom funcionamento do tecido cerebral (FREITAS e PY, 2018).

Na amostra, a baixa escolaridade mostrou forte relação com o TNC, amparando outro importante fator de risco descrito pela literatura (HARADA, 2013). A maior parcela dos acometidos (75%) tinha escolaridade igual ou inferior a 3 anos enquanto na população com 8 anos ou mais de escolaridade a incidência foi menor que 0,4%. O sedentarismo também se mostrou um fator de risco na regressão logística realizada.

Embora estudos anteriores tenham associado o sexo feminino à maior prevalência de demência em geral (APA, 2014), a amostra do presente estudo vai de

encontro a esta hipótese já que o sexo não mostrou influência sobre o acometimento por TNC. Embora a HAS, a obesidade e o tabagismo sejam reconhecidos como fatores de risco para o TNC (APA, 2014) nossos achados foram contrários. A SM também não mostrou associação com o declínio cognitivo patológico neste estudo, embora seja conhecidamente fator de risco para os eventos cardiovasculares e o AVE (SBD, 2017), que mostraram associação significativa com o TNC. Os resultados contrários podem ser devido a origem da população e fundo genético.

O polimorfismo rs7903146 tem sido estudado em várias situações clínicas como DM, SM, obesidade, doença cardíaca, longevidade, dentre outros. Embora o locus *TCF7L2* tenha sido apontado como um sinal GWAS relacionado à longevidade (ZENIN, 2019), o SNP não revelou qualquer influência sobre esta característica no presente estudo.

O alelo T do rs7903146 foi associado a proteção contra a obesidade e foi associado ao risco de DM, achados que já foram relatados por Bride et al. (2021) em estudo da população do Estudo SABE, corroboram diversos trabalhos anteriores (BOUATIA-NAJI et al. 2013; LOCKE, 2015; WANG et al., 2015; HOFFMANN et al., 2018; TIMPSON et al., 2009; BOUATIA-NAJI et al. 2013; GRAFF et al., 2017; PULIT et al., 2019). Analisado o impacto do genótipo no diagnóstico de SM, não foram encontradas diferenças quanto à prevalência, embora tenha havido diferenças quanto a obesidade abdominal e hiperglicemia entre grupos na amostra o que suporta os trabalhos de Zabaneh e Balding (2010).

Apesar de trabalhos anteriores indicarem aumento de glicosúria, cetonúria e proteinúria (BENONISDOTTIR et al., 2019), de maior risco de hipertrigliceridemia (SAXENA et al., 2007) e de aumento dos níveis de hemoglobina glicada (FRANKLIN et al., 2010; WHEELER et al., 2017) ligada ao *TCF7L2*, o atual estudo não encontrou diferenças entre os grupos. Os achados deste trabalho também contrapõem Lettre et al. (2011) que indicavam associação do gene com predisposição a doenças coronarianas (LETTRE et al., 2011). O mesmo ocorreu com o trabalho de Hoffmann et al. (2017), que apontou associação com aumento da pressão arterial sistólica.

O SNP mostrou associação com o TNC independente da afecção pelo Diabetes Mellitus, doença esta para a qual é conhecido fator de risco (SAXENA et al., 2006; CAUCHI et al., 2007 e 2008; CORELLA, 2007; CROPANO, 2017). A associação entre

DM e DA permanece controversa na literatura, enquanto alguns estudos clínicos longitudinais falharam em encontrar uma relação (HASSING et al., 2002; LUCHSINGER et al., 2001; MACKNIGHT et al., 2002; XU et al. 2009), outros apontam que a DM é um fator de risco para a DA (ARVANITAKIS et al. 2004; BORENSTEIN et al., 2005; CHENG et al., 2011; OHARA et al., 2011; WANG et al., 2012). De acordo com Matioli et al. (2017) o DM não mostrou evidência de ser um fator de risco para DA após análises neuroanatomopatológicas. Já a associação entre DM e demência vascular é melhor estabelecida e é corroborada por estudos clínicos longitudinais que refutam a associação entre DM e DA (HASSING et al., 2002; LUCHSINGER et al., 2001; MACKNIGHT et al., 2002; XU et al. 2009).

Embora a análise estatística apresentada no presente trabalho não tenha evidenciado associação entre DM e TNC, houve diferença quanto à Idade ao diagnóstico dessa comorbidade. Os portadores de TNC foram diagnosticados com DM em média 7 anos mais tarde que os demais, o que poderia corroborar os resultados de XU et al. (2009) de que o DM não diagnosticado ou mal controlado confere risco de DA sem comorbidades vasculares. Este resultado também iria ao encontro do Modelo *multi-loop* da DA (NORWITZ et al., 2019), que aponta a hiperinsulinemia prolongada como um fator prejudicial a senescência do tecido neuronal. Este trabalho analisou apenas o MEEM e exames laboratoriais de 2010, análises estatísticas adicionais poderiam elucidar esta relação na amostra caso estivessem disponíveis dados de insulinemia, glicemia e pontuação no MMSE ao longo de todo o acompanhamento no estudo SABE.

Além destes, estudos GWAS tem revelado algumas associações com fenótipos relacionados com o TNC. O estudo GWAS de Zhu et al. (2019) indica que os loci genéticos representados por rs17747324 ($P_{meta} = 4,52 \times 10^{-9}$) no gene *TCF7L2* estão associados a DA. Este SNP encontra-se em desequilíbrio de ligação com o rs7903146 (PANG, SMITH e HUMPHRIES, 2013) estudado nesse trabalho. Devido a natureza do desequilíbrio de ligação, os alelos no mesmo bloco apresentarão uma associação aparentemente positiva, independentemente de terem qualquer relevância funcional na predisposição à doença. Ainda assim, essa associação é bastante útil pois identificam o bloco que abriga o locus real da doença. Estudos de associação, como o que apresenta este trabalho, são a melhor abordagem para encontrar variantes com efeito pequeno que contribuem para traços complexos pois a arquitetura genética de

algumas doenças como o TNC pode envolver centenas de loci que abrigam variantes de efeito pequeno em muitas vias. É necessário identificar cada um destes genes e vias para compreender como os efeitos sutis sobre a regulação gênica contribui para à suscetibilidade à doença.

O gene estudado, que tem um papel-chave na via Wnt haja vista codificar um fator de transcrição, parece impactar a nota obtida no MEEM principalmente após os 80 anos. Este fato sustenta a teoria de que alterações na via Wnt/GSK3 β podem acarretar alterações neurológicas muito além do conhecido impacto na resistência periférica à insulina e na glicemia sérica (NORWITZ et al., 2019).

Lee et al. (2018) também apontam esta direção: em sua análise de GWAS, que incluiu 1.1 milhões de indivíduos de ancestralidade européia, foram identificados 1.271 SNPs associados ao desempenho cognitivo e habilidades matemáticas, incluindo mutações (rs2104598-A, rs880082-A, rs4918796-T, rs2104598-A e rs4918796-T) no gene *TCF7L2*. Lee et al. (2009) já haviam indicado que o gene *TCF7L2*, em modelo murino, tem um padrão de expressão único de acordo com as áreas cerebrais, sendo altamente expresso em estruturas do tálamo e tecto e moderadamente expresso no hipotálamo, núcleos pré-opticos e órgãos ao redor dos ventrículos, o que sugere diferentes funções em diferentes estruturas cerebrais.

Mais recentemente Zhao et al. (2019) indicaram, em seu estudo GWAS que incluiu 19.629 indivíduos de ancestralidade britânica, que o *TCF7L2* está associado a diminuição do volume de regiões cerebrais, especialmente cerebelo exterior direito (valor $p = 5 \times 10^{-8}$), bem como com as habilidades matemáticas e inteligência, áreas da cognição.

Winham et. al (2014) indicaram que há relação de risco entre mutações do *TCF7L2*, variantes intrônicas rs12772424 e rs290475, e bipolaridade associada ao IMC. Ainda, Hacking et al. (2018) indicaram recentemente que pacientes portadores do rs7903146-alelo C ($p = 1 \times 10^{-9}$; OR = 1.53, IC = 1,39-1,67) tem maior chance de sofrer de esquizofrenia. Todos estes achados reforçam que o impacto do genótipo *TCF7L2* no cérebro e funções cognitivas é importante e ainda pouco elucidado.

Nas análises apresentadas na Sessão 4.1 os pacientes que apresentaram AVE em idades mais precoces tiveram menos chance de serem portadores de TNC. Na

Sessão 4.2 o alelo T foi identificado como de risco para o AVE. Estes resultados não puderam, no entanto, corroborar os estudos de Cheng et al. (2016), que ligam o polimorfismo do *TCF7L2* a ocorrência de AVE em idade precoce pois não foram encontradas diferenças estatísticas entre a idade quando da ocorrência do AVE e o genótipo. Este resultado pode ser devido ao fato de a presente amostra ser limitada a pacientes com idades superiores a 60 anos.

A indisponibilidade de medições de insulina sérica e no LCR são limitadores para hipotetizar relações entre o genótipo e a resistência à ação deste hormônio nos participantes deste estudo. Outras correlações como queda da pontuação do MEEM ao longo dos anos e hemoglobina glicada também seriam necessárias para melhor elucidação da relação do genótipo com a patogênese do TNC. A replicação deste estudo em amostras maiores seria importante. Apesar das limitações, o presente estudo apresenta potencialidades singulares como a análise integrada de várias comorbidades, exames clínicos e bioquímicos, bem como a obtenção dos genótipos através do sequenciamento do genoma total e não por chip de SNP, que em sua maioria exigem que muitos genótipos sem cobertura sejam imputados, e por serem imputados há chance de serem incorretos. A avaliação dos indivíduos em sua completude traz um panorama que possibilita o deslumbre dos impactos sistêmicos do polimorfismo deste gene ubíquo.

Este estudo inaugura a investigação do rs7903146 como biomarcador, e como candidato a integrante de painéis poligênicos que podem ser úteis para decisão de instituição de terapia precoce para indivíduos com história familiar e multimorbidades. Os resultados reforçam o envolvimento do gene *TCF7L2* e da via wnt na patogênese do declínio cognitivo e portanto, representam potencial alvo terapêutico para a medicina de precisão. É necessário reproduzir este estudo em outras populações brasileiras e mundiais para expandir o conhecimento sobre este SNP e possibilitar o avanço da biotecnologia no campo no TNC.

6 CONCLUSÃO

A prevalência de Transtorno Neurocognitivo na amostra deste estudo foi de 12%. De forma original, foram obtidas as frequências alélicas e genotípicas para o SNP rs7903146 em participantes sem e com TNC. Este polimorfismo no gene *TCF7L2* está associado à chance de ser acometido por TNC. A homozigose para o alelo selvagem (C) está associada a maior risco de TNC e obesidade. Os indivíduos homozigotos para o alelo T exibiram maiores chances de serem acometidos por DM e AVE, além de uma cognição mais preservada após os 80 anos em comparação aos indivíduos com genótipo CC. As evidências apresentadas e as discussões levantadas neste estudo instigam a investigação deste biomarcador, abrindo perspectivas quanto à sua aplicação na medicina de precisão.

REFERÊNCIAS

ABBOTT, Mary Alice; WELLS, David G.; FALLON, Justin R. The insulin receptor tyrosine kinase substrate p58/53 and the insulin receptor are components of CNS synapses. **Journal of Neuroscience**, v. 19, n. 17, p. 7300–7308, 1999. ISSN 02706474. DOI 10.1523/jneurosci.19-17-07300.1999.

ALBERTI, Kurt George Matthew Mayer et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640–1645, 2009. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.

ALVAREZ, Alejandra R.; GODOY, Juan A.; MULLENDORFF, Karin; OLIVARES, Gonzalo H.; BRONFMAN, Miguel; INESTROSA, Nibaldo C. Wnt-3a overcomes β -amyloid toxicity in rat hippocampal neurons. **Experimental Cell Research**, v. 297, n. 1, p. 186–196, 2004. ISSN 00144827. DOI 10.1016/j.yexcr.2004.02.028.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, v. 42, p. S13–S28, 2019. ISSN 19355548. DOI 10.2337/dc19-S002.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-4. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 1995. 312 p.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 992 p.

ARKING R. Biologia do envelhecimento. 2. ed. Ribeirão Preto: Funpec; 2008.

ARVANITAKIS, Zoe. et al. Diabetes Mellitus and Risk of Alzheimer Disease and Decline in Cognitive Function. **Archives of Neurology**, v. 61, n. 5, p. 661–666, 2004. ISSN 00039942. DOI 10.1001/archneur.61.5.661.

BATISTONI, Samila Sathler Tavares; NÉRI, Anita Liberalesso; CUPERTINO, Ana Paula. Validade e confiabilidade da versão Brasileira da Center for Epidemiological Scale - Depression (CES-D) em idosos Brasileiros. **Psico-USF**, v. 15, n. 1, p. 13–22, 2010. ISSN 1413-8271. DOI 10.1590/s1413-82712010000100003.

BENEDETTI, Tânia R. Bertoldo; ANTUNES, Priscilla De Cesaro; RODRIGUEZ-AÑEZ, Ciro Romélio; MAZO, Giovana Zarpellon; PETROSKI, Édio Luiz. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em homens idosos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, n. 1, p. 11–16, 2007. ISSN 15178692. DOI 10.1590/s1517-86922007000100004.

BENEDETTI, Tânia R. Bertoldo; MAZO, Giovana Zarpellon; BARROS, Mauro Virgílio Gomes de. Aplicação do Questionário Internacional de Atividades Físicas para avaliação do nível de atividades físicas de mulheres idosas: validade concorrente e reprodutibilidade teste-reteste. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 12, n. 1, p. 25–34, 2004.

BENONISDOTTIR, Stefania et al. Sequence variants associating with urinary biomarkers. **Human Molecular Genetics**, v. 28, n. 7, p. 1199–1211, 2019. ISSN 14602083. DOI 10.1093/hmg/ddy409.

BORENSTEIN, Amy R. et al. Developmental and vascular risk factors for Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 26, n. 3, p. 325–334, 2005. ISSN 01974580. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2004.04.010.

BOUATIA-NAJI, Nabila et al. A genome-wide approach accounting for body mass index identifies genetic variants influencing fasting glycemic traits and insulin resistance. **Nature Genetics**, v. 44, n. 6, p. 659–669, 2013. DOI 10.1038/ng.2274.A.

BRASIL. Ministério da Saúde. Caderneta de Saúde da Pessoa Idosa Ministério da Saúde. Brasília: 2017. 60 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Básica. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa. CADERNOS DE ATENÇÃO BÁSICA. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 192p (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Básica, n. 19).

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA E TEMÁTICA. COORDENAÇÃO SAÚDE DA PESSOA IDOSA. Diretrizes para o cuidado das pessoas idosas no sus: proposta de modelo de atenção integral. Brasília, 2014. 42 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigilância alimentar e nutricional - SISVAN: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. Brasília: 2004. 120 p. ISBN 85-334-0824-2. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

BRASIL. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), 2008.

BRIDE, Lais et al. *TCF7L2* rs7903146 polymorphism association with diabetes and obesity in an elderly cohort from Brazil. **PeerJ**, v. 9, p. 1–20, 2021. ISSN 21678359. DOI 10.7717/peerj.11349.

BUENO, Denise Rodrigues; MARUCCI, Maria de fátima nunes; GOBBO, Luis Alberto; ALMEIDA-ROEDIGER, Manuela de; DUARTE, Yeda Aparecida de oliveira; LEBRÃO, Maria Lucia. Expenditures of medicine use in hypertensive/diabetic elderly and physical activity and engagement in walking: cross sectional analysis of SABE Survey. **BMC Geriatrics**, v. 17, n. 1, p. 1–8, 2017. ISSN 14712318. DOI 10.1186/s12877-017-0437-0.

CARICASOLE, Andrea et al. Induction of Dickkopf-1, a negative modulator of the Wnt pathway, is associated with neuronal degeneration in Alzheimer's brain. **Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 26, p. 6021–6027, 2004. ISSN 02706474. DOI 10.1523/JNEUROSCI.1381-04.2004.

CARUSO, Alessandra et al. Inhibition of the canonical Wnt signaling pathway by apolipoprotein E4 in PC12 cells. **Journal of Neurochemistry**, v. 98, n. 2, p. 364–371, 2006. ISBN 9133980500. ISSN 00223042. DOI 10.1111/j.1471-4159.2006.03867.x.

CAUCHI, Stéphane et al. *TCF7L2* is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: A global meta-analysis. **Journal of Molecular Medicine**, v. 85, n. 7, p. 777–782, 2007. ISBN 0010900702034. ISSN 09462716. DOI 10.1007/s00109-007-0203-4.

CAUCHI, Stéphane et al. The genetic susceptibility to type 2 diabetes may be modulated by obesity status: Implications for association studies. *BMC Medical Genetics*, v. 9, p. 1–9, 2008. ISSN 14712350. DOI 10.1186/1471-2350-9-45.

CAUCHI, Stéphane et al. Transcription factor *TCF7L2* genetic study in the French population: Expression in human β -cells and adipose tissue and strong association with type 2 diabetes. *Diabetes*, v. 55, n. 10, p. 2903–2908, 2006. ISSN 00121797. DOI 10.2337/db06-0474.

CEDAZO-MÍNGUEZ, Angel et al. Apolipoprotein E and β -amyloid (1-42) regulation of glycogen synthase kinase-3 β . *Journal of Neurochemistry*, v. 87, n. 5, p. 1152–1164, 2003. ISSN 00223042. DOI 10.1046/j.1471-4159.2003.02088.x.

CHAMI, Linda et al. Nuclear factor- κ B regulates β APP and β - and γ -secretases differently at physiological and supraphysiological A β concentrations. *Journal of Biological Chemistry*, v. 287, n. 29, p. 24573–24584, 2012. ISSN 00219258. DOI 10.1074/jbc.M111.333054.

CHATTERJEE, Saion et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: A pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care*, v. 39, n. 2, p. 300–307, 2016. ISSN 19355548. DOI 10.2337/dc15-1588.

CHENG, D.; NOBLE, J.; TANG, M.X.; SCHUPF, N.; MAYEUX, R.; LUCHSINGER, J.A. Type 2 diabetes and late-onset Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 31, n. 6, p. 424–430, 2011. ISSN 14219824. DOI 10.1159/000324134.

CHENG, Yu Ching et al. Genome-Wide Association Analysis of Young-Onset Stroke Identifies a Locus on Chromosome 10q25 Near *HABP2*. *Stroke*, v. 47, n. 2, p. 307–316, 2016. ISSN 15244628. DOI 10.1161/STROKEAHA.115.011328.

CHIU, Shu Ling; CHEN, Chih Ming; CLINE, Hollis T. Insulin Receptor Signaling Regulates Synapse Number, Dendritic Plasticity, and Circuit Function In Vivo. *Neuron*, v. 58, n. 5, p. 708–719, 2008. ISSN 08966273. DOI 10.1016/j.neuron.2008.04.014.

CISTERNAS, Pedro; SALAZAR, Paulina; SILVA-ÁLVAREZ, Carmen; BARROS, L. Felipe; INESTROSA, Nibaldo C. Activation of Wnt signaling in cortical neurons

enhances glucose utilization through glycolysis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 291, n. 50, p. 25950–25964, 2016. ISSN 1083351X. DOI 10.1074/jbc.M116.735373.

CIOSAK, Suely Itsuko et al. Senescência e senilidade: novo paradigma na atenção básica de saúde. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, p. 1763–1768, 2011. DOI 10.1590/s0080-62342011000800022.

COOK, James P.; MORRIS, Andrew P. Multi-ethnic genome-wide association study identifies novel locus for type 2 diabetes susceptibility. **European Journal of Human Genetics**, v. 24, n. 8, p. 1175–1180, 2016. ISSN 14765438. DOI 10.1038/ejhg.2016.17.

CORELLA, Dolores et al. Polymorphism of the transcription factor 7-like 2 gene (*TCF7L2*) interacts with obesity on type-2 diabetes in the predimed study emphasizing the heterogeneity of genetic variants in type-2 diabetes risk prediction: Time for obesity-specific genetic risk scores. **Nutrients**, v. 8, n. 12, 2016. ISSN 20726643. DOI 10.3390/nu8120793.

CORONA, Ligiana Pires; ANDRADE, Flavia Cristina Drumond.; DUARTE, Yeda Aparecida de Oliveira; LEBRAO, Maria Lúcia. The relationship between anemia, hemoglobin concentration and frailty in Brazilian older adults. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 19, n. 9, p. 935–940, 11 nov. 2015. ISSN 1279-7707. DOI 10.1007/s12603-015-0502-3.

CRAFT, Suzanne et al. Memory improvement following induced hyperinsulinemia in Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 17, n. 1, p. 123–130, 1996. ISSN 01974580. DOI 10.1016/0197-4580(95)02002-0.

CRAFT, Suzanne; PESKIND, Elaine; SCHWARTZ, Michael W.; SCHELLENBERG, Gerard D.; RASKIND, Murray; PORTE, Daniel. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: Relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. **Neurology**, v. 50, n. 1, p. 164–168, 1998. ISSN 00283878. DOI 10.1212/WNL.50.1.164.

CROPANO, Catrina et al. The rs7903146 variant in the *TCF7L2* gene increases the risk of prediabetes/type 2 diabetes in obese adolescents by impairing b-cell function

and hepatic insulin sensitivity. **Diabetes Care**, v. 40, n. 8, p. 1082–1089, 2017. ISSN 19355548. DOI 10.2337/dc17-0290.

CUNHA G. Mecanismos biológicos do envelhecimento. In: Elizabete Viana de, PY, Ligia. Tratado de geriatria e gerontologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2011.

DANEMAN, Richard et al. Wnt/ -catenin signaling is required for CNS, but not non-CNS, angiogenesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 106, n. 2, p. 641–646, 13 jan. 2009. ISSN 0027-8424. DOI 10.1073/pnas.0805165106.

de FELICE, Fernanda G.; BENEDICT, Christian. A key role of insulin receptors in memory. **Diabetes**, v. 64, n. 11, p. 3653–3655, 2015. ISSN 1939327X. DOI 10.2337/dbi15-0011.

de FERRARI, G. et al. Wnt/b-catenin signaling in Alzheimer's disease. **CNS Neurol. Disord. Drug Targets**, v. 13, p. 744-745. DOI 10.2174/1871527312666131223113900.

de la MONTE, Suzanne M.; WANDS, Jack R. Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes—Evidence Reviewed. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 2, n. 6, p. 1101–1113, 2008.

DORSZEWSKA, Jolanta. Cell biology of normal brain aging: synaptic plasticity–cell death. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 25, p. 25–34, 2013. DOI 10.1007/s40520-013-0004-2.

DUKA, Tetyana; DUKA, Valeriy; JOYCE, Jeffrey N.; SIDHU, Anita. α -Synuclein contributes to GSK-3 β -catalyzed Tau phosphorylation in Parkinson's disease models. **The FASEB Journal**, v. 23, n. 9, p. 2820–2830, 2009. ISSN 0892-6638. DOI 10.1096/fj.08-120410.

DUVAL, Alex; ROLLAND, Sandra; TUBACHER, Emmanuel; BUI, Hung; THOMAS, Gilles; HAMELIN, Richard. The human T-cell transcription factor-4 gene: Structure, extensive characterization of alternative splicings, and mutational analysis in colorectal cancer cell lines. **Cancer Research**, v. 60, n. 14, p. 3872–3879, 2000.

ELLIOTT, Christina et al. A role for APP in Wnt signalling links synapse loss with β -amyloid production. **Translational Psychiatry**, v. 8, n. 1, 2018. ISSN 21583188. DOI 10.1038/s41398-018-0231-6.

EUROPEAN BIOINFORMATICS INSTITUTE (EMBL-EBI) E WELLCOME SANGER INSTITUTE (WSI). Ensembl Genomes. Disponível em: <http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Pathway?db=core;g=ENSG00000148737;r=10:112950247-113167678>. Acesso em: 30/01/2020.

EUROPEAN BIOINFORMATICS INSTITUTE (EMBL-EBI). The NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies. Disponível em: <<https://www.ebi.ac.uk/gwas/genes/TCF7L2>>. Acesso em: 30/01/2020.

FERREIRA, Jaiene M.; BURNETT, Arthur L.; RAMEAU, Gerald A. Activity-dependent regulation of surface glucose transporter-3. **Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 6, p. 1991–1999, 2011. ISSN 02706474. DOI 10.1523/JNEUROSCI.1850-09.2011.

FOLSTEIN, Marshal F.; FOLSTEIN, Susan E.; MCHUGH, Paul R. “MINI-MENTAL STATE” A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, p. 189–198, 1975.

FRANKLIN, Christopher S. et al. The TCF7L2 Diabetes Risk Variant is Associated with HbA1C Levels: A Genome-Wide Association Meta-Analysis. **Annals of Human Genetics**, v. 74, n. 6, p. 471–478, 2010. ISSN 00034800. DOI 10.1111/j.1469-1809.2010.00607.x.

FREITAS, Elizabete Viana de e PY, Ligia. Biologia do envelhecimento. In: Tratado de Geriatria e Gerontologia, 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. ISBN 978-85-277-2949-9.

FRIED, Linda P. et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 56, n. 3, p. M146–M157, 2001. ISSN 1079-5006. DOI 10.1093/gerona/56.3.m146.

FRÖLICH, L. et al. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 105, n. 4–5, p. 423–438, 1998. ISSN 03009564. DOI 10.1007/s007020050068.

GAO, Chong; HLSCHER, Christian; LIU, Yueze; LI, Lin. GSK3: A key target for the development of novel treatments for type 2 diabetes mellitus and Alzheimer disease. **Reviews in the Neurosciences**, v. 23, n. 1, p. 1–11, 2012. ISSN 03341763. DOI 10.1515/rns.2011.061.

GAŚSOWSKA, Magdalena et al. Extracellular α -synuclein leads to microtubule destabilization via GSK-3 β -dependent tau phosphorylation in PC12 cells. **PLoS ONE**, v. 9, n. 4, p. 1–11, 2014. ISSN 19326203. DOI 10.1371/journal.pone.0094259.

GHASSIBE-SABBAGH, Michella et al. T2DM GWAS in the Lebanese population confirms the role of TCF7L2 and CDKAL1 in disease susceptibility. **Scientific Reports**, v. 4, p. 1–9, 2014. ISSN 20452322. DOI 10.1038/srep07351.

GIASSON, Benoit I. et al. Initiation and synergistic fibrillization of tau and alpha-synuclein. **Science**, v. 300, n. 5619, p. 636–640, 2003. ISSN 00368075. DOI 10.1126/science.1082324.

GLOYN, Anna L.; BRAUN, Matthias; RORSMAN, Patrik. Type 2 diabetes susceptibility gene TCF7L2 and its role in β -cell function. **Diabetes**, v. 58, n. 4, p. 800–802, 2009. ISSN 00121797. DOI 10.2337/db09-0099.

GRAFF, Mariaelisa et al. Genome-wide physical activity interactions in adiposity — A meta-analysis of 200,452 adults. **PLoS Genetics**, v. 13, n. 4, p. 1–26, 2017. ISSN 15537404. DOI 10.1371/journal.pgen.1006528.

GRANT, Struan F.A. et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. **Nature Genetics**, v. 38, n. 3, p. 320–323, 2006. ISSN 10614036. DOI 10.1038/ng1732.

GRANT, Struan F.A. The TCF7L2 locus: A genetic window into the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 42, n. 9, p. 1624–1629, 2019. ISSN 19355548. DOI 10.2337/dci19-0001.

HAASS, Christian; KAETHER, Christoph; THINAKARAN, Gopal; SISODIA, Sangram. Trafficking and proteolytic processing of APP. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 5, p. 1–26, 2012. ISSN 21571422. DOI 10.1101/cshperspect.a006270.

HACKINGER, Sophie et al. Evidence for genetic contribution to the increased risk of type 2 diabetes in schizophrenia. **Translational Psychiatry**, v. 8, n. 1, 2018. ISSN 21583188. DOI 10.1038/s41398-018-0304-6.

HANSSON, Ola; ZHOU, Yuedan; RENSTRÖM, Erik; OSMARK, Peter. Molecular function of TCF7L2: Consequences of TCF7L2 splicing for molecular function and risk for type 2 diabetes. **Current Diabetes Reports**, v. 10, n. 6, p. 444–451, 2010. ISSN 15344827. DOI 10.1007/s11892-010-0149-8.

HARADA, Caroline N.; LOVEC, Marissa C. Natelson; TRIEBELD, Kristen. Normal Cognitive Aging. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 29, n. 4, p. 737–752, 2014. DOI 10.1016/j.cger.2013.07.002.Normal.

HASSING, Linda B. et al. Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: A population-based study of the oldest old. **International Psychogeriatrics**, v. 14, n. 3, p. 239–248, 2002. ISSN 10416102. DOI 10.1017/S104161020200844X.

HE, Liang et al. Pleiotropic meta-analyses of longitudinal studies discover novel genetic variants associated with age-related diseases. **Frontiers in Genetics**, v. 7, n. OCT, p. 1–16, 2016. ISSN 16648021. DOI 10.3389/fgene.2016.00179.

HENI, Martin et al. Evidence for altered transport of insulin across the blood-brain barrier in insulin-resistant humans. **Acta Diabetologica**, v. 51, n. 4, p. 679–681, 2014. ISSN 14325233. DOI 10.1007/s00592-013-0546-y.

HIRATA, Edson S.; ALMEIDA, Osvaldo P.; FUNARI, Rossana R.; KLEIN, Eva L. Validity of the Michigan Alcoholism Screening Test (MAST) for the Detection of Alcohol-Related Problems Among Male Geriatric Outpatients. **American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 9, n. 1, p. 30–34, 2001. ISSN 1064-7481. DOI 10.1097/00019442-200102000-00005.

HOFFMANN, Thomas J. et al. A large multiethnic genome-wide association study of adult body mass index identifies novel loci. **Genetics**, v. 210, n. 2, p. 499–515, 2018. ISSN 19432631. DOI 10.1534/genetics.118.301479.

HOFFMANN, Thomas J. et al. Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation. **Nature Genetics**, v. 49, n. 1, p. 54–64, 2017. ISSN 15461718. DOI 10.1038/ng.3715.

HOOPER, Claudie; KILLICK, Richard; LOVESTONE, Simon. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. **Journal of Neurochemistry**, v. 104, n. 6, p. 1433–1439, 2008. ISSN 00223042. DOI 10.1111/j.1471-4159.2007.05194.x.

ICAZA, María Gloria; ALBALA, Cecilia. Minimental State Examinations (MMSE) del estudio de demencia en Chile: análisis estadístico / Minimental State Examinations (MMSE) of the madness study in Chile: statistical analysis. Washington, D.C; Organización Panamericana de la Salud; abr. 1999. 18 p. (OPS. Investigaciones en Salud Pública Documentos Técnicos, 7).

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo Brasileiro de 2010. Rio de Janeiro: IBGE, 2012.

ISAACS, John Bernard. Some characteristics of geriatric patients. *Scott. Med. J.*, Glasgow, v. 14, p. 243-251, 1969.

KALYANI, Rita Rastogi; EGAN, Josephine M. Diabetes and Altered Glucose Metabolism with Aging. **Endocrinology & Metabolism Clinics of North America**, v. 42, n. 2, p. 333–347, 2014. DOI 10.1016/j.ecl.2013.02.010.

KERN, W. et al. Low cerebrospinal fluid insulin levels in obese humans. **Diabetologia**, v. 49, n. 11, p. 2790–2792, 2006. ISSN 0012186X. DOI 10.1007/s00125-006-0409-y.

KIM, Dong Ho et al. A new low density lipoprotein receptor related protein, LRP5, is expressed in hepatocytes and adrenal cortex, and recognizes apolipoprotein E. **Journal of Biochemistry**, v. 124, n. 6, p. 1072–1076, 1998. ISSN 0021924X. DOI 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022223.

KIRKWOOD, Thomas Burton Loram. A systematic look at an old problem. **Nature**, v. 451, n. 7179, p. 644–647, 2008. ISSN 14764687. DOI 10.1038/451644a.

KULLMANN, Stephanie; HENI, Martin; HALLSCHMID, Manfred; FRITSCH, Andreas; PREISSEL, Hubert; HÄRING, Hans Ulrich. Brain insulin resistance at the crossroads of

metabolic and cognitive disorders in humans. **Physiological Reviews**, v. 96, n. 4, p. 1169–1209, 2016. ISSN 15221210. DOI 10.1152/physrev.00032.2015.

KULMINSKI, Alexander M. et al. Strong impact of natural-selection-free heterogeneity in genetics of age-related phenotypes. **Aging**, v. 10, n. 3, p. 492–514, 2018. ISSN 19454589. DOI 10.18632/aging.101407.

LEBRÃO, Maria Lúcia; DUARTE, Yeda Aparecida de Oliveira. O projeto SABE no município de São Paulo: uma abordagem inicial. Brasília, 2003. 255 p.

LEBRÃO, Maria Lúcia; DUARTE, Yeda Aparecida de Oliveira; SANTOS, Jair Lício Ferreira; SILVA, Nilza Nunes DA. 10 Anos do Estudo SABE: antecedentes, metodologia e organização do estudo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, n. Supl 2, 2018. ISBN 1980549720180. ISSN 1415790X. DOI 10.1590/1980-549720180002.supl.2.

LEE, Cheng Che; HUANG, Chiung Chun; HSU, Kuei Sen. Insulin promotes dendritic spine and synapse formation by the PI3K/Akt/mTOR and Rac1 signaling pathways. **Neuropharmacology**, v. 61, n. 4, p. 867–879, 2011. ISSN 00283908. DOI 10.1016/j.neuropharm.2011.06.003.

LEE, James J. et al. Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. **Nature Genetics**, v. 50, n. 8, p. 1112–1121, 2018. ISBN 4158801801473. ISSN 15461718. DOI 10.1038/s41588-018-0147-3.

LEE, Syann; LEE, Charlotte E.; ELIAS, Carol F.; ELMQUIST, Joel K. Expression of the diabetes-associated gene TCF7L2 in adult mouse brain. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 517, n. 6, p. 925–939, 20 dec. 2009. ISSN 00219967. DOI 10.1002/cne.22199.

LEROY, K.; YILMAZ, Z.; BRION, J.P. Increased level of active GSK-3 β in Alzheimer's disease and accumulation in argyrophilic grains and in neurones at different stages of neurofibrillary degeneration. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, v. 33, n. 1, p. 43–55, 2007. ISSN 03051846. DOI 10.1111/j.1365-2990.2006.00795.x.

LETTRE, Guillaume et al. Genome-Wide association study of coronary heart disease and its risk factors in 8,090 african americans: The NHLBI CARE Project. **PLoS Genetics**, v. 7, n. 2, 2011. ISSN 15537390. DOI 10.1371/journal.pgen.1001300.

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care**, v. 21 n. 1, p. 55-67, 1994.

LIU, Chia Chan; KANEKIYO, Takahisa; XU, Huaxi; BU, Guojun. Apolipoprotein e and Alzheimer disease: Risk, mechanisms and therapy. **Nature Reviews Neurology**, v. 9, n. 2, p. 106–118, 2013. ISSN 17594758. DOI 10.1038/nrneurol.2012.263.

LIU, Chia Chen et al. Deficiency in LRP6-Mediated Wnt Signaling Contributes to Synaptic Abnormalities and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease. **Neuron**, v. 84, n. 1, p. 63–77, 2014. ISSN 10974199. DOI 10.1016/j.neuron.2014.08.048.

LLORENS-MARTÍN, María; JURADO, Jerónimo; HERNÁNDEZ, Félix; ÁVILA, Jesús. GSK-3 β , a pivotal kinase in Alzheimer disease. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 7, n. MAY, p. 1–11, 2014. ISSN 16625099. DOI 10.3389/fnmol.2014.00046.

LOCKE, Adam E. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. **Nature**, v. 518, n. 7538, p. 197–206, 11 feb. 2015. ISSN 0028-0836. DOI 10.1038/nature14177.

LUCAS, José J et al. Decreased nuclear beta-catenin, tau hyperphosphorylation and neurodegeneration in GSK-3 β conditional transgenic mice. **The EMBO Journal**, v. 20, n. 1, p. 27–39, 15 jan. 2001. ISSN 14602075. DOI 10.1093/emboj/20.1.27.

LUCHSINGER, Jose A.; TANG, Ming Xin; STERN, Yaakov; SHEA, Steven; MAYEUX, Richard. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. **American Journal of Epidemiology**, v. 154, n. 7, p. 635–641, 2001. ISSN 00029262. DOI 10.1093/aje/154.7.635.

LYSSENKO, Valeriya et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. **Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 8, p. 2155–2163, 2007. ISSN 00219738. DOI 10.1172/JCI30706.

MACKNIGHT, Chris; ROCKWOOD, Kenneth; AWALT, Erin; MCDOWELL, Ian. Diabetes mellitus and the Risk of Dementia , Alzheimer ' s Disease and Vascular Cognitive Aging. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 1, p. 77–83, 2002.

MAGDESIAN, Margaret H. et al. Amyloid- β binds to the extracellular cysteine-rich domain of frizzled and inhibits Wnt/ β -catenin signaling. **Journal of Biological Chemistry**, v. 283, n. 14, p. 9359–9368, 2008. ISSN 00219258. DOI 10.1074/jbc.M707108200.

WANG, Kai Chen; WOUNG, Lin Chung; TSAI, Ming Tsu; LIU, Chih Ching; SU, Ying Hwa; LI, Chung Yi. Risk of Alzheimer's disease in relation to diabetes: A population-based cohort study. **Neuroepidemiology**, v. 38, n. 4, p. 237–244, 2012. ISSN 02515350. DOI 10.1159/000337428.

MARKS, Jonathan L.; PORTE, Daniel; STAHL, William L.; BASKING, Denis G. Localization of insulin receptor mrna in rat brain by in situ hybridization. **Endocrinology**, v. 127, n. 6, p. 3234–3236, 1990. ISSN 19457170. DOI 10.1210/endo-127-6-3234.

MARQUEZINE, Guilherme Figueiredo et al. TCF7L2 variant genotypes and type 2 diabetes risk in Brazil: significant association, but not a significant tool for risk stratification in the general population. **BMC Medical Genetics**, v. 9, n. 1, p. 106, 4 dec. 2008. ISSN 1471-2350. DOI 10.1186/1471-2350-9-106.

MARZO, Aude et al. Reversal of Synapse Degeneration by Restoring Wnt Signaling in the Adult Hippocampus. **Current Biology**, v. 26, n. 19, p. 2551–2561, 2016. ISSN 09609822. DOI 10.1016/j.cub.2016.07.024.

MATIOLI, Maria Niures Pimentel dos Santos et al. Diabetes is Not Associated with Alzheimer's Disease Neuropathology. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 60, n. 3, p. 1035–1043, 3 oct. 2017. ISSN 13872877. DOI 10.3233/JAD-170179.

MCDONALD R. Biology of aging. New York: Garland Science, 2014.

MEDICAL RESEARCH COUNCIL COGNITIVE FUNCTION AND AGING STUDY (MRC CFAS). Neuropathology Group. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. **The Lancet**, v. 357, n. 9251, p. 169–175, jan. 2001. ISSN 01406736. DOI 10.1016/S0140-6736(00).

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. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 20, n. 12, p. 3865–3876, 2015. ISSN 16784561. DOI 10.1590/1413-812320152012.06032015.

MILLER R. Biology of aging and longevity. In: Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. 6. ed. 2009. McGraw Hill.

MONDAL, Ashis K. et al. Genotype and tissue-specific effects on alternative splicing of the transcription factor 7-like 2 gene in humans. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 3, p. 1450–1457, 2010. ISSN 0021972X. DOI 10.1210/jc.2009-2064.

MONTE, Suzanne M. de la; WANDS, Jack R. Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes—Evidence Reviewed. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 2, n. 6, p. 1101–1113, 2008.

MORAES, Edgar Nunes De. Atenção à saúde do Idoso: Aspectos Conceituais. 1a edição ed. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2012. 98 p.

MORAES, Edgar Nunes De. Princípios básicos de geriatria e gerontologia. Belo Horizonte: Folium, 2009.

MOUSSAUD, Simon; JONES, Daryl R.; MOUSSAUD-LAMODIÈRE, Elisabeth L.; DELENCLOS, Marion; ROSS, Owen A.; MCLEAN, Pamela J. Alpha-synuclein and tau: teammates in neurodegeneration? **Molecular neurodegeneration**, v. 9, n. Figure 1, p. 43, 2014. ISSN 17501326. DOI 10.1186/1750-1326-9-43.

NASLAVSKY, Michel Satya et al. Exomic variants of an elderly cohort of Brazilians in the ABraOM database. **Human Mutation**, v. 38, n. 7, p. 751–763, 2017. ISSN 10981004. DOI 10.1002/humu.23220.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). United States National Library of Medicine. National Center For Biotechnology Information (NCBI). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/453252>>. Acesso em: 30/01/2020.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US). Committee on Diet and Health. Obesity and Eating Disorders. in: Diet and health: implications for reducing chronic disease risk. Washington D.C.: National Academies Press, 1989. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25032333>>. Acesso em: 30/01/2020.

NICCOLI, Teresa et al. Increased Glucose Transport into Neurons Rescues A β Toxicity in Drosophila. **Current Biology**, v. 26, n. 17, p. 2291–2300, 2016. ISSN 09609822. DOI 10.1016/j.cub.2016.07.017.

NISHIDA, Y. et al. Decreased glucose transporter 1 expression at the blood-brain barrier exacerbates Alzheimer disease-like phenotypes in mouse models. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 381, p. 768, 2017. ISSN 0022510X. DOI 10.1016/j.jns.2017.08.2167.

NORWITZ, Nicholas G.; MOTA, Adrian Soto; NORWITZ, Sam G.; CLARKE, Kieran. Multi-loop model of Alzheimer disease: An integrated perspective on the Wnt/GSK3 β , α -synuclein, and type 3 diabetes hypotheses. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 10, n. JUL, p. 1–14, 2019. ISSN 16634365. DOI 10.3389/fnagi.2019.00184.

NUSSE, Roel; CLEVERS, Hans. Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. **Cell**, v. 169, n. 6, p. 985–999, 2017. ISSN 10974172. DOI 10.1016/j.cell.2017.05.016

OHARA, T. et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: The Hisayama Study. **Neurology**, v. 77, n. 12, p. 1126–1134, 2011. ISSN 1526632X. DOI 10.1212/WNL.0b013e31822f0435.

OLIVA, Carolina A.; VARGAS, Jessica Y.; INESTROSA, Nibaldo C. Wnts in adult brain: From synaptic plasticity to cognitive deficiencies. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 7, n. DEC, p. 1–16, 2013. ISSN 16625102. DOI 10.3389/fncel.2013.00224.

PARR, Callum; MIRZAEI, Nazanin; CHRISTIAN, Mark; SASTRE, Magdalena. Activation of the Wnt/ β -catenin pathway represses the transcription of the β -amyloid precursor protein cleaving enzyme (BACE1) via binding of T-cell factor-4 to BACE1 promoter. **FASEB Journal**, v. 29, n. 2, p. 623–635, 2015. ISSN 15306860. DOI 10.1096/fj.14-253211.

PALSGAARD, Jane; EMANUELLI, Brice; WINNAY, Jonathon N.; SUMARA, Grzegorz; KARSENTY, Gerard; KAHN, C. Ronald. Cross-talk between insulin and Wnt signaling in preadipocytes: Role of Wnt co-receptor low density lipoprotein receptor-related protein-5 (LRP5). **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 15, p. 12016–12026, 2012. ISSN 00219258. DOI 10.1074/jbc.M111.337048.

PAN, Yijun et al. Cognitive benefits of lithium chloride in APP/PS1 mice are associated with enhanced brain clearance of β -amyloid. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 70, p. 36–47, 2018. ISSN 10902139. DOI 10.1016/j.bbi.2018.03.007.

PANG, D.X.; SMITH, A.J.P.; HUMPHRIES, S.E. Functional analysis of TCF7L2 genetic variants associated with type 2 diabetes. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 23, n. 6, p. 550–556, 2013. ISSN 09394753. DOI 10.1016/j.numecd.2011.12.012.

PATAPOUTIAN, Ardem; REICHARDT, Louis F. Roles of Wnt proteins in neural development and maintenance. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 10, n. 3, p. 392–399, 2000. ISSN 09594388. DOI 10.1016/S0959-4388(00)00100-8.

PFEFFER et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. **Journals of Gerontology**, v. 37, n. 3, p. 323–329, 1982. ISSN 00221422. DOI 10.1093/geronj/37.3.323.

PLUM, Leona; SCHUBERT, Markus; BRÜNING, Jens C. The role of insulin receptor signaling in the brain. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 16, n. 2, p. 59–65, 2005. ISSN 10432760. DOI 10.1016/j.tem.2005.01.008.

PULIT, Sara L. et al. Meta-Analysis of genome-wide association studies for body fat distribution in 694 649 individuals of European ancestry. **Human Molecular Genetics**, v. 28, n. 1, p. 166–174, 2019. ISSN 14602083. DOI 10.1093/hmg/ddy327.

PURRO, Silvia A.; DICKINS, Ellen M.; SALINAS, Patricia C. The secreted Wnt antagonist dickkopf-1 is required for amyloid β -mediated synaptic loss. **Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 10, p. 3492–3498, 2012. ISSN 02706474. DOI 10.1523/JNEUROSCI.4562-11.2012.

ROBERTS, Hazel L.; SCHNEIDER, Bernard L.; BROWN, David R. α -Synuclein increases β -amyloid secretion by promoting β -/ γ -secretase processing of APP. **PLoS ONE**, v. 12, n. 2, p. 1–22, 2017. ISSN 19326203. DOI 10.1371/journal.pone.0171925.

ROSS, Sarah E. et al. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. **Science**, v. 289, n. 5481, p. 950–953, 2000. ISSN 00368075. DOI 10.1126/science.289.5481.950.

ROSSO, Silvana B.; INESTROSA, Nibaldo C. WNT signalling in neuronal maturation and synaptogenesis. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 7, n. JUNE, p. 1–11, 2013. ISSN 16625102. DOI 10.3389/fncel.2013.00103.

RUNG, Johan et al. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes , insulin resistance and hyperinsulinemia. **Nature Genetics**, v. 41, n. 10, p. 1110–1115, 2009. ISSN 1061-4036. DOI 10.1038/ng.443.

SAEKI, Kazunori; MACHIDA, Mayumi; KINOSHITA, Yutaro; TAKASAWA, Ryoko; TANUMA, Sei Ichi. Glycogen synthase kinase-3 β 2 has lower phosphorylation activity to tau than glycogen synthase kinase-3 β 1. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 34, n. 1, p. 146–149, 2011. ISSN 09186158. DOI 10.1248/bpb.34.146.

SARTORIUS, Tina et al. The brain response to peripheral insulin declines with age: A contribution of the blood-brain barrier? **PLoS ONE**, v. 10, n. 5, p. 1–16, 2015. ISSN 19326203. DOI 10.1371/journal.pone.0126804.

SAXENA, Richa et al. Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals. **Diabetes**, v. 55, n. 10, p. 2890–2895, oct. 2006. ISSN 0012-1797. DOI 10.2337/db06-0381.

SAXENA, Richa et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. **Science**, v. 316, n. 5829, p. 1331–1336, 2007. ISSN 00368075. DOI 10.1126/science.1142358.

SCHULINGKAMP, R.J.; PAGANO, T.C.; HUNG, D.; RAFFA, R.B. Insulin receptors and insulin action in the brain: Review and clinical implications. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 24, n. 8, p. 855–872, 2000. ISSN 01497634. DOI 10.1016/S0149-7634(00)00040-3.

SCHWARTZ, Michael W.; FIGLEWICZ, Dianne F.; KAHN, Steven E.; BASKIN, Denis G.; GREENWOOD, M.R.C.; PORTE, Daniel. Insulin binding to brain capillaries is reduced in genetically obese, hyperinsulinemic Zucker rats. **Peptides**, v. 11, n. 3, p. 467–472, 1990. ISSN 01969781. DOI 10.1016/0196-9781(90)90044-6.

SELLERS, Katherine J. et al. Amyloid β synaptotoxicity is Wnt-PCP dependent and blocked by fasudil. **Alzheimer's and Dementia**, v. 14, n. 3, p. 306–317, 2018. ISSN 15525279. DOI 10.1016/j.jalz.2017.09.008.

SELZER, Melvin L. The Michigan Alcoholism Screening Test: The Quest for a New Diagnostic Instrument. **American Journal of Psychiatry**, v. 127, n. 12, p. 1653–1658, 1971.

SILVA-ALVAREZ, Carmen; ARRÁZOLA, Macarena S.; GODOY, Juan A.; ORDENES, Daniela; INESTROSA, Nibaldo C. Canonical Wnt signaling protects hippocampal neurons from A β oligomers: Role of non-canonical Wnt-5a/Ca²⁺ in mitochondrial dynamics. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 7, n. JUNE, p. 1–12, 2013. ISSN 16625102. DOI 10.3389/fncel.2013.00097.

SLADEK, Robert et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. **Nature**, v. 445, n. 7130, p. 881–885, 2007. ISSN 00280836. DOI 10.1038/nature05616.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Editora Clannad, 2017. 383 p. ISBN 9788593746024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO (SBH); SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC); SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (SBEM); SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD) E ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO SOBRE A OBESIDADE (ABESO). I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, n. 1, p. 28, 2005. ISSN 17418054.

TELENTI, Amalio et al. Deep sequencing of 10,000 human genomes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 113, n. 42, p. 11901–11906, 2016. ISSN 10916490. DOI 10.1073/pnas.1613365113.

THEENDAKARA, Veena; PETERS-LIBEU, Clare A.; SPILMAN, Patricia; POKSAY, Karen S.; BREDESEN, Dale E.; RAO, Rammohan V. Direct transcriptional effects of apolipoprotein E. **Journal of Neuroscience**, v. 36, n. 3, p. 685–700, 2016. ISSN 15292401. DOI 10.1523/JNEUROSCI.3562-15.2016.

TIMIRAS, Paola S. Physiological basis of aging and geriatrics, 4^a edição. New York: Informa Healthcare, 2007. p. 344-52.

TIMPSON, Nicholas J. et al. Adiposity-related heterogeneity in patterns of type 2 diabetes susceptibility observed in genome-wide association data. **Diabetes**, v. 58, n. 2, p. 505–510, 2009. ISSN 00121797. DOI 10.2337/db08-0906.

UNITED NATIONS (UN). World population prospects 2019 Volume II: Demographic Profiles. New York, 2019. 1238 p. ISBN 978-92-1-148328-4.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP). Faculdade De Saúde Pública. Departamento de Epidemiologia. SABE Saúde, Bem Estar e Envelhecimento. Estudo longitudinal de multiplas coortes sobre as condições de vida e saúde dos idosos do Município de São Paulo. Materiais. Questionário. Disponível em: <<http://hygeia3.fsp.usp.br/sabe/quetionario.php>>. Acesso em: 30/01/2020.

van de BUNT, Martijn et al. Transcript Expression Data from Human Islets Links Regulatory Signals from Genome-Wide Association Studies for Type 2 Diabetes and Glycemic Traits to Their Downstream Effectors. **PLoS Genetics**, v. 11, n. 12, p. 1–21, 2015. ISSN 15537404. DOI 10.1371/journal.pgen.1005694.

van der ZEE, Eddy A. Synapses, spines and kinases in mammalian learning and memory, and the impact of aging. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 50, p. 77–85, 2015. ISSN 0149-7634. DOI 10.1016/j.neubiorev.2014.06.012.

VERDILE, Giuseppe; FULLER, Stephanie J.; MARTINS, Ralph N. The role of type 2 diabetes in neurodegeneration. **Neurobiology of Disease**, v. 84, p. 22–38, 2015. ISSN 1095953X. DOI 10.1016/j.nbd.2015.04.008.

VOIGHT, Benjamin F. et al. Europe PMC Funders Group Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. **Nature Genetics**, v. 42, n. 7, p. 579–589, 2011. DOI 10.1038/ng.609.Twelve.

WALHOVD, Kristine B. et al. Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. **Neurobiology of Aging**, v. 32, n. 5, p. 916–932, 2014. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2009.05.013.Consistent.

WAGNER, Robert et al. Glucose-raising genetic variants in MADD and ADCY5 impair conversion of proinsulin to insulin. **PLoS ONE**, v. 6, n. 8, 2011. ISSN 19326203. DOI 10.1371/journal.pone.0023639.

WAGNER, Marlies et al. Age-Related Changes of Cerebral Autoregulation : New Insights with Quantitative T2-Mapping and Pulsed Arterial Spin-Labeling MR Imaging. **American Journal of Neuroradiology**, v. 33, p. 2081–2087, 2012. DOI 10.3174/ajnr.A3138.

WAN, Wenbin; XIA, Shijin; KALIONIS, Bill; LIU, Lumei; LI, Yaming. The role of Wnt signaling in the development of alzheimer's disease: A potential therapeutic target? **BioMed Research International**, v. 2014, 2014. ISSN 23146141. DOI 10.1155/2014/301575.

WANG, Huabo et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. **Nature**, v. 2, n. 2, p. 1–17, 2015. ISBN 6314442508. ISSN 0036-8075. DOI 10.14440/jbm.2015.54.A.

WHEELER, Eleanor et al. Impact of common genetic determinants of Hemoglobin A1c on type 2 diabetes risk and diagnosis in ancestrally diverse populations: A transethnic genome-wide meta-analysis. **PLoS Medicine**, v. 14, n. 9, p. 1–30, 2017. ISSN 15491676. DOI 10.1371/journal.pmed.1002383.

WILLETTE, Auriel A. et al. Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults at risk for Alzheimer disease. **JAMA Neurology**, v. 72, n. 9, p. 1013–1020, 2015. ISSN 21686149. DOI 10.1001/jamaneurol.2015.0613.

WILLS, Jonathan et al. Elevated tauopathy and alpha-synuclein pathology in postmortem Parkinson's disease brains with and without dementia. **Experimental Neurology**, v. 225, n. 1, p. 210–218, 2010. ISSN 00144886. DOI 10.1016/j.expneurol.2010.06.017.

WINHAM, S.J. et al. Genome-wide association study of bipolar disorder accounting for effect of body mass index identifies a new risk allele in TCF7L2. **Molecular Psychiatry**, v. 19, n. 9, p. 1010–1016, 2014. ISSN 14765578. DOI 10.1038/mp.2013.159.

WOJCIK, Genevieve L. et al. Genetic analyses of diverse populations improves discovery for complex traits. **Nature**, v. 570, n. 7762, p. 514–518, 2019. ISSN 14764687. DOI 10.1038/s41586-019-1310-4.

WOOD, Andrew R. et al. A genome-wide association study of IVGTT-based measures of first-phase insulin secretion refines the underlying physiology of type 2 diabetes variants. **Diabetes**, v. 66, n. 8, p. 2296–2309, 2017. ISSN 1939327X. DOI 10.2337/db16-1452.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Active ageing: a policy framework. Madrid, 2002. 59 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). ICD-10 – International Statistical Classification of Diseases and Related Problems. Geneva, 1992.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global action plan on the public health response to dementia 2017 - 2025. Geneva, 2017. 45 p. ISBN 978-92-4-151348-7. ISSN 1522-2527.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global strategy and action plan on ageing and health. Geneva, 2017. 56 p. ISBN 978-92-4-151350-0.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The epidemiology and impact of dementia current state and future trends. World Health Organization, p. 4, 2015. Disponível em: http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/en/.

XU, W.L.; STRAUSS, E. VON; QIU, C.X.; WINBLAD, B.; FRATIGLIONI, L. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: A population-based cohort study. **Diabetologia**, v. 52, n. 6, p. 1031–1039, 2009. ISSN 0012186X. DOI 10.1007/s00125-009-1323-x.

YAN, Xu; URONEN, Riikka Liisa; HUTTUNEN, Henri J. The interaction of α -synuclein and Tau: A molecular conspiracy in neurodegeneration? **Seminars in Cell and Developmental Biology**, v. 99, p. 55–64, 2020. ISSN 10963634. DOI 10.1016/j.semcdb.2018.05.005.

ZABANEH, Delilah; BALDING, David J. A Genome-Wide Association Study of the Metabolic Syndrome in Indian Asian Men. **PLoS ONE**, v. 5, n. 8, p. e11961, 4 aug. 2010. ISSN 1932-6203. DOI 10.1371/journal.pone.0011961.

ZEGGINI, Eleftheria et al. Multiple type 2 diabetes susceptibility genes following genome- wide association scan in UK samples. **Science**, v. 316, n. 5829, p. 1336–1341, 2007. ISSN 1095-9203. DOI 10.1126/science.1142364.Multiple.

ZENIN, Aleksandr et al. Identification of 12 genetic loci associated with human healthspan. **Communications Biology**, v. 2, n. 1, 2019. ISSN 23993642. DOI 10.1038/s42003-019-0290-0.

ZHANG, Hao; REN, Yuan; PANG, Deyan; LIU, Caigang. Clinical implications of AGBL2 expression and its inhibitor latexin in breast cancer. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 12, n. 1, p. 1–7, 2014. ISSN 14777819. DOI 10.1186/1477-7819-12-142.

ZHAO, Bingxin et al. Genome-wide association analysis of 19,629 individuals identifies variants influencing regional brain volumes and refines their genetic co-architecture with cognitive and mental health traits. **Nature Genetics**, v. 51, n. 11, p. 1637–1644, 2019. ISSN 15461718. DOI 10.1038/s41588-019-0516-6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41588-019-0516-6>.

ZHOU, Wei et al. Akt mediates GSK-3 β phosphorylation in the rat prefrontal cortex during the process of ketamine exerting rapid antidepressant actions. **NeuroImmunoModulation**, v. 21, n. 4, p. 183–188, 2014. ISSN 14230216. DOI 10.1159/000356517.

ZHU, Zhaozhong; LIN, Yifei; LI, Xihao; DRIVER, Jane A.; LIANG, Liming. Shared genetic architecture between metabolic traits and Alzheimer's disease: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. **Human Genetics**, v. 138, p. 271–85, 2019. ISBN 0123456789. ISSN 14321203. DOI 10.1007/s00439-019-01988-9.

ANEXOS

Tabela 21. Comparação da população da amostra com a população de São Paulo e brasileira por idade. Fonte: Adaptado de IBGE (2012).

IDADE	AMOSTRA (N%)	SÃO PAULO 2010 (N%)	BRASIL 2010 (N%)
60 a 69 anos	44,6%	54,2%	55,1%
70 a 79 anos	30,3%	30,51%	30,6%
80 anos ou mais	25,0%	15,29%	14,2%

As características quantitativas da amostra completa se encontram descritas por mínimo, máximo, média e desvio-padrão (σ) na Tabela 22. Para cada característica é exibido também o número total de pacientes para os quais há dados disponíveis e sua frequência relativa ao total da amostra.

Tabela 22. Descrição da amostra completa. Características quantitativas dos idosos.

Característica	N	N%	Mínimo	Máximo	Média	σ
Idade (anos)	1118	100,0%	60,10	100,87	72,92	9,43
Escolaridade (anos)	1109	99,2%	0	20	5	4
Pontuação no MEEM	1118	100,0%	0	19	16	4
Pontuação no QPAF	144	12,9%	0	33	17	11
DM: Evolução (anos)	252	22,5%	0,00	40,00	10,06	9,13
DM: Idade (anos)	269	24,1%	38,16	94,50	63,64	10,94
AVE: Idade (anos)	88	7,9%	32,00	94,00	69,17	12,88
IMC 2000 (kg/m ²)	581	52,0%	15,57	45,33	27,25	4,67
IMC 2006 (kg/m ²)	749	67,0%	15,24	47,46	26,98	4,91
IMC 2010 (kg/m ²)	1036	92,7%	15,13	53,61	28,09	5,28
Circ. da cintura (cm)	1042	93,2%	62	142	94	12
PA Sistólica (mmHg)	1050	93,9%	87,00	249,67	140,69	22,55
PA Diastólica (mmHg)	1050	93,9%	48,67	134,67	79,67	12,05
Síndrome Metabólica	1039	92,9%	0	5	3	1
Fragilidade	1044	93,4%	0	5	1	1
Escala de morbidade	1118	100,0%	0	10	3	2

A Tabela 23 exibe o número total de pacientes para os quais estão disponíveis dados de cada uma das características qualitativas analisadas no presente estudo, seguida por sua frequência relativa ao total da população (1118) e as frequências absoluta e relativa encontradas em cada categoria analisada.

Tabela 23. Descrição da amostra completa. Características qualitativas dos idosos.

Característica	N total	N% total	Classificação	N	N%
Sexo	1118	100,0%	Feminino	718	64,2%
			Masculino	400	35,8%
Idade (anos)	1118	100,0%	< 80 anos	838	75,0%
			≥ 80 anos	280	25,0%
Idade (anos)	1118	100,0%	60 a 69 anos	499	44,6%
			70 a 79 anos	339	30,3%
			80 anos ou mais	280	25,0%
Escolaridade (anos)	1109	100,0%	0-3 anos	427	38,5%
			4-7 anos	416	37,5%
			8-14 anos	202	18,2%
			≥ 15 anos	64	5,8%
TNC	1118	100,0%	Não	974	87,1%
			Sim	144	12,9%
Classificação do TNC	144	12,9%	Maior	111	77,1%
			Leve	33	22,9%
Status cognitivo	1118	100,0%	Sem TNC	974	87,1%
			TNC Leve	33	3,0%
			TNC Maior	111	9,9%
Saudáveis	369	33,0%	Saudável	225	61,0%
			TNC Leve	33	8,9%
			TNC Maior	111	30,1%
DM	1118	100,0%	Não	845	75,6%
			Sim	273	24,4%
Obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m ²)	1036	92,7%	Não	714	68,9%
			Sim	322	31,1%
IMC (OMS)	1036	92,7%	Baixo peso	17	1,6%
			Eutrofia	270	26,1%
			Sobrepeso	427	41,2%
			Obesidade	322	31,1%
IMC (Lipschitz)	1036	92,7%	Baixo peso	102	9,8%
			Peso adequado	370	35,7%
			Sobrepeso	564	54,4%
IMC (CDH)	1036	92,7%	Baixo peso	203	18,2%
			Peso adequado	407	36,4%
			Sobrepeso	426	38,1%

AVE	1118	100,0%	Não	1027	91,9%
			Sim	91	8,1%
HAS	1117	99,9%	Não	356	31,9%
			Sim	761	68,1%
Eventos cardiovasculares	1116	99,8%	Não	847	75,9%
			Sim	269	24,1%
Câncer	1118	100,0%	Não	1039	92,9%
			Sim	79	7,1%
Doença pulmonar crônica	1118	100,0%	Não	1011	90,4%
			Sim	107	9,6%
Síndrome Metabólica	1088	97,3%	Não	565	51,9%
			Sim	523	48,1%
Avaliação de Fragilidade	1044	93,4%	Robusto	405	38,8%
			Pré-fragil	529	50,7%
			Frágil	110	10,5%
Tabagismo	1118	100%	Não	799	71,5%
			Sim	319	28,5%

Os dados bioquímicos da amostra completa se encontram descritos através de mínimo, máximo, média e desvio-padrão (σ) na Tabela 24. O número total de pacientes para os quais há dados disponíveis bem como a frequência relativa ao total da amostra também são exibidos como feito anteriormente para as demais características quantitativas.

Tabela 24. Descrição da amostra completa. Características bioquímicas dos idosos.

Característica	N	N%	Mínimo	Máximo	Média	σ^*
Glicemia (mg/dL)	1114	99,6%	23	437	98	37
Hb glicosilada (%)	1002	89,6%	4,80	13,70	6,11	1,11
Colesterol total (mg/dL)	1115	99,7%	86	388	205	41
Triglicerídeos (mg/dL)	1115	99,7%	25	1283	137	88
LDL (mg/dL)	1115	99,7%	28	299	128	35
HDL (mg/dL)	1115	99,7%	19	133	50	14
Eritrócitos (cél./mm ³)	1008	90,2%	2,20	6,20	4,75	,50
Hemoglobina (g/dL)	1004	89,8%	8,40	19,20	14,08	1,42
Hematócrito (%)	1113	99,6%	27	61	43	4
RDW (%)	1002	89,6%	11,80	24,50	14,01	1,19
Leucócitos (cél./mm ³)	1113	99,6%	2100	18400	6631	1910
Plaquetas (cél./mm ³)	1113	99,6%	9800	644000	243258	67124
Ferro sérico (mg/dL)	1116	99,8%	11	323	88	31

Ferritina (ng/dL)	1071	95,8%	4,30	2487,00	189,82	190,32
Uremia (mg/dL)	1116	99,8%	11	141	40	14
Creatininemia (mg/dL)	997	89,2%	,38	6,86	,97	,39
Albuminemia (mg/dL)	1007	90,1%	2,30	5,00	3,86	,32
Uricemia (mg/dL)	1007	90,1%	1,60	11,20	5,17	1,48
PCR (mg/L)	995	89,0%	,14	141,00	4,72	8,90
TSH (mU/L)	996	89,1%	,00	64,40	3,26	4,08
T4L (ng/dL)	996	89,1%	,29	10,80	1,14	,38
Glicosúria (mg/100mL)	896	80,1%	0	1000	38	159
Cetonúria (mmol)	881	78,8%	,00	2,00	,13	,33
Creatininúria (mg/dL)	742	66,4%	,00	494,30	115,42	76,94
Proteinúria (g/24h)	741	66,3%	,00	4,86	,09	,37

Podemos encontrar na Tabela 25 as frequências para os critérios de Síndrome Metabólica, cuja prevalência foi de 48,1% da amostra estudada (Tabela 23).

Tabela 25. Descrição da amostra completa. Critérios de Síndrome Metabólica.

Característica	N total	N% total	Classificação	N	N%
Síndrome Metabólica	1088	97,3%	Não	565	51,9%
			Sim	523	48,1%
Circunferência da cintura	1042	93,2%	Normal	495	47,5%
			Alterada	547	52,5%
Pressão arterial	1118	100,0%	Normotensão	188	16,8%
			Hipertensão	930	83,2%
Glicemia	1118	100,0%	Normoglicemia	691	61,8%
			Hiperglicemia	427	38,2%
Triglicerídeos	1115	99,7%	Normal	779	69,9%
			Elevada	336	30,1%
HDL	1115	99,7%	Normal	620	55,6%
			Reduzido	495	44,4%

Para a Síndrome de Fragilidade a prevalência foi de 10,5% na população estudada (Tabela 23). Na Tabela 26 encontram-se descritas as frequências de seus critérios diagnósticos, de maneira semelhante à utilizada para as variáveis categóricas apresentadas anteriormente.

Tabela 26. Descrição da amostra completa. Critérios de Fragilidade.

Característica	N total	N% total	Classificação	N	N%
Avaliação de Fragilidade	1044	93,4%	Robusto	405	38,8%
			Pré-fragil	529	50,7%
			Frágil	110	10,5%
Atividade física reduzida	1044	93,4%	Não	659	63,1%
			Sim	385	36,9%
Preensão palmar reduzida	1044	93,4%	Não	778	74,5%
			Sim	266	25,5%
Velocidade de deslocamento reduzida	1044	93,4%	Não	794	76,1%
			Sim	250	23,9%
Perda de peso involuntária	1044	93,4%	Não	989	94,7%
			Sim	55	5,3%
Fadiga	1044	93,4%	Não	931	89,2%
			Sim	113	10,8%

Foram realizadas análises para comparação da população com TNC Maior (N=111) e a população com TNC Leve (N=33) e entre a população com TNC Maior e população sem TNC (N=974). Cujos resultados foram semelhantes aos apresentados na sessão 4.2 na comparação entre pacientes com TNC e não portadores de TNC como mostram as tabelas a seguir.

Tabela 27. Descrição das características qualitativas da amostra por gravidade de Transtorno Neurocognitivo.

Característica	Classificação	TNC MAIOR		TNC LEVE		P*
		N	N %	N	N %	
Sexo	Feminino	81	80,2%	20	19,8%	,173
	Masculino	30	69,8%	13	30,2%	
Idade (anos)	< 80 anos	31	62,0%	19	38,0%	,002*
	≥ 80 anos	80	85,1%	14	14,9%	
Idade (anos)	60 a 69 anos	11	64,7%	6	35,3%	,007*
	70 a 79 anos	20	60,6%	13	39,4%	
	≥ 80 anos	80	85,1%	14	14,9%	
Escolaridade (anos)	0-3 anos	77	75,5%	25	24,5%	,022*,b
	4-7 anos	25	86,2%	4	13,8%	
	8-14 anos	2	33,3%	4	66,7%	
	≥ 15 anos	0	0,0%	0	0,0%	
DM	Não	75	73,5%	27	26,5%	,114
	Sim	36	85,7%	6	14,3%	

Obesidade	Não	63	74,1%	22	25,9%	,562
(IMC ≥ 30 Kg/m ²)	Sim	22	68,8%	10	31,3%	
IMC (OMS)	Baixo peso	5	100,0%	0	0,0%	,371 ^b
	Eutrofia	31	77,5%	9	22,5%	
	Sobrepeso	27	67,5%	13	32,5%	
	Obesidade	22	68,8%	10	31,3%	
IMC (Lipschitz)	Baixo peso	19	86,4%	3	13,6%	,272
	Peso adequado	31	70,5%	13	29,5%	
	Sobrepeso	35	68,6%	16	31,4%	
IMC (CDH)	Baixo peso	30	78,9%	8	21,1%	,520
	Peso adequado	27	67,5%	13	32,5%	
	Sobrepeso	28	71,8%	11	28,2%	
AVE	Não	77	74,0%	27	26,0%	,161
	Sim	34	85,0%	6	15,0%	
HAS	Não	27	71,1%	11	28,9%	,303
	Sim	84	79,2%	22	20,8%	
Eventos cardiovasculares	Não	80	80,8%	19	19,2%	,098
	Sim	30	68,2%	14	31,8%	
Câncer	Não	100	76,9%	30	23,1%	,889 ^b
	Sim	11	78,6%	3	21,4%	
Doença pulmonar crônica	Não	101	75,4%	33	24,6%	,074 ^a
	Sim	10	100,0%	0	0,0%	
	Total	111	77,1%	33	22,9%	
Tabagismo	Não	84	77,8%	24	22,2%	,731
	Sim	27	75,0%	9	25,0%	
	Total	111	77,1%	33	22,9%	
Síndrome Metabólica	Não	49	73,1%	18	26,9%	,342
	Sim	56	80,0%	14	20,0%	
	Total	105	76,6%	32	23,4%	

a. Mais de 20% das células nesta subtabela esperavam contagens de células menores que 5. Os resultados de qui-quadrado podem ser inválidos.

Tabela 28. Descrição dos critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica por gravidade de Transtorno Neurocognitivo.

Característica	Classificação	TNC MAIOR		TNC LEVE		P*
		N	N %	N	N %	
Síndrome Metabólica	Não	49	73,1%	18	26,9%	,342
	Sim	56	80,0%	14	20,0%	
Circunferência da cintura	Normal	46	74,2%	16	25,8%	,870
	Alterada	43	72,9%	16	27,1%	
Pressão arterial	Normotensão	17	89,5%	2	10,5%	,168 ^a
	Hipertensão	94	75,2%	31	24,8%	

Glicemia	Normoglicemia	63	75,0%	21	25,0%	,482
	Hiperglicemia	48	80,0%	12	20,0%	
Triglicerídeos	Normal	73	74,5%	25	25,5%	,280
	Elevada	38	82,6%	8	17,4%	
HDL	Normal	54	76,1%	17	23,9%	,772
	Reduzido	57	78,1%	16	21,9%	

a. Mais de 20% das células nesta subtabela esperavam contagens de células menores que 5. Os resultados de qui-quadrado podem ser inválidos.

Tabela 29. Descrição da amostra por gravidade de Transtorno Neurocognitivo. Características quantitativas da amostra.

Característica	TNC MAIOR		TNC LEVE		P*
	Média	σ	Média	σ	
Pontuação no MEEM	7	4	10	2	,000*
Idade (anos)	83,53	9,46	78,13	8,17	,002*
Escolaridade (anos)	2	2	2	3	,987
DM: Evolução (anos)	13	12	8	6	,349
DM: Idade (anos)	70	13	69	9	,636
AVE: Idade (anos)	73,50	13,37	67,67	12,40	,261
IMC 2000 (kg/m ²)	27,20	5,32	26,45	4,19	,424
IMC 2006 (kg/m ²)	26,36	5,37	25,84	4,42	,647
IMC 2010 (kg/m ²)	26,37	5,66	27,54	4,87	,253
Circ. da cintura (cm)	92	12	92	13	,819
PA Sistólica (mmHg)	144,75	24,21	143,70	23,65	,677
PA Diastólica (mmHg)	78,07	12,72	77,69	10,34	,907
Síndrome Metabólica	3	1	3	1	,531
Fragilidade	1	1	2	1	,000*

Tabela 30. Descrição da amostra por gravidade de Transtorno Neurocognitivo. Características bioquímicas dos idosos.

Característica	TNC MAIOR		TNC LEVE		P*
	Média	σ	Média	σ	
Glicemia (mg/dL)	100	36	104	44	,875
Hb glicosilada (%)	6,10	1,15	6,32	1,25	,324
Colesterol total (mg/dL)	203	44	193	42	,189
Triglicerídeos (mg/dL)	144	107	126	74	,326
LDL (mg/dL)	125	35	119	32	,463
HDL (mg/dL)	49	17	49	18	,877
Eritrócitos (cél./mm ³)	4,76	,46	4,60	,49	,141
Hemoglobina (g/dL)	14,09	1,45	13,66	1,39	,162

Hematócrito (%)	43	4	42	4	,224
RDW (%)	14,00	,86	14,23	1,32	,543
Leucócitos (cél./mm ³)	6551	1602	6316	2205	,220
Plaquetas (cél./mm ³)	244009	61762	252455	105697	,431
Ferro sérico (mg/dL)	85	32	91	35	,393
Ferritina (ng/dL)	168,89	157,61	203,64	155,50	,177
Uremia (mg/dL)	40	14	37	14	,140
Creatininemia (mg/dL)	,97	,44	,92	,35	,574
Albuminemia (mg/dL)	3,85	,33	3,77	,32	,109
Uricemia (mg/dL)	5,22	1,59	5,20	1,34	,903
PCR (mg/L)	4,81	10,40	4,90	4,95	,245
TSH (mU/L)	3,47	3,62	2,55	1,78	,524
T4L (ng/dL)	1,13	,42	1,11	,19	,462
Glicosúria (mg/100mL)	42	169	12	33	,853
Cetonúria (mmol)	,13	,32	,10	,25	,851
Creatininúria (mg/dL)	122,65	80,19	114,20	70,54	,673
Proteinúria (g/24h)	,13	,58	,13	,28	,694

Tabela 31. Descrição da amostra por presença de Transtorno Neurocognitivo Maior. Características quantitativas dos idosos.

Característica	TNC MAIOR		SEM TNC		P*
	Média	σ	Média	σ	
Pontuação no MEEM	7	4	17	2	,000*
Idade (anos)	83,53	9,46	71,54	8,61	,000*
Escolaridade (anos)	2	2	5	4	,000*
DM: Evolução (anos)	13	12	10	9	,110
DM: Idade (anos)	69,79	13,18	62,54	10,26	,000*
AVE: Idade (anos)	73,50	13,37	66,58	12,12	,008*
IMC 2000 (kg/m ²)	27,20	5,32	27,31	4,55	,960
IMC 2006 (kg/m ²)	26,36	5,37	27,13	4,85	,181
IMC 2010 (kg/m ²)	26,37	5,66	28,27	5,23	,002*
Circ. da cintura (cm)	92	12	95	12	,032*
PA Sistólica (mmHg)	144,75	24,21	140,15	22,30	,030*
PA Diastólica (mmHg)	78,07	12,72	79,91	12,02	,203
Síndrome Metabólica	3	1	2	1	,294
Fragilidade	2	1	1	1	,000*
Escala de morbidade	5	2	3	2	,000*

Tabela 32. Descrição das características qualitativas da amostra por presença de Transtorno Neurocognitivo Maior.

Característica	Classificação	TNC MAIOR		SEM TNC		P*
		N	N %	N	N %	
Sexo	Feminino	81	11,6%	617	88,4%	,045*
	Masculino	30	7,8%	357	92,2%	
Idade (anos)	< 80 anos	31	3,8%	788	96,2%	,000*
	≥ 80 anos	80	30,1%	186	69,9%	
Idade (anos)	60 a 69 anos	11	2,2%	482	97,8%	,000*
	70 a 79 anos	20	6,1%	306	93,9%	
	≥ 80 anos	80	30,1%	186	69,9%	
Escolaridade (anos)	0-3 anos	77	19,2%	325	80,8%	,000*
	4-7 anos	25	6,1%	387	93,9%	
	8-14 anos	2	1,0%	196	99,0%	
	≥ 15 anos	0	0,0%	64	100,0%	
DM	Não	75	9,2%	743	90,8%	,043*
	Sim	36	13,5%	231	86,5%	
Obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m ²)	Não	63	9,1%	629	90,9%	,280
	Sim	22	7,1%	290	92,9%	
IMC (OMS)	Baixo peso	5	29,4%	12	70,6%	,001*
	Eutrofia	31	11,9%	230	88,1%	
	Sobrepeso	27	6,5%	387	93,5%	
	Obesidade	22	7,1%	290	92,9%	
IMC (Lipschitz)	Baixo peso	19	19,2%	80	80,8%	,000*
	Peso adequado	31	8,7%	326	91,3%	
	Sobrepeso	35	6,4%	513	93,6%	
IMC (CDH)	Baixo peso	30	15,4%	165	84,6%	,001*
	Peso adequado	27	6,9%	367	93,1%	
	Sobrepeso	28	6,7%	387	93,3%	
AVE	Não	77	7,7%	923	92,3%	,000*
	Sim	34	40,0%	51	60,0%	
HAS	Não	27	7,8%	318	92,2%	,073
	Sim	84	11,4%	655	88,6%	
Eventos cardiovasculares	Não	80	9,7%	748	90,3%	,331
	Sim	30	11,8%	225	88,2%	
Câncer	Não	100	9,9%	909	90,1%	,206
	Sim	11	14,5%	65	85,5%	
Doença pulmonar crônica	Não	101	10,3%	877	89,7%	,750
	Sim	10	9,3%	97	90,7%	
Tabagismo	Não	84	10,8%	691	89,2%	,296
	Sim	27	8,7%	283	91,3%	
Síndrome Metabólica	Não	49	9,0%	498	91,0%	,267
	Sim	56	11,0%	453	89,0%	

Avaliação de Fragilidade	Robusto	5	1,3%	392	98,7%	,000*
	Pré-fragil	48	9,4%	462	90,6%	
	Frágil	38	36,2%	67	63,8%	

Tabela 33. Descrição da amostra por presença de Transtorno Neurocognitivo Maior. Características bioquímicas dos idosos.

Característica	TNC MAIOR		SEM TNC		P*
	Média	σ	Média	σ	
Glicemia (mg/dL)	100	36	98	37	,253
Hb glicosilada (%)	6,10	1,15	6,11	1,10	,708
Colesterol total (mg/dL)	203	44	205	41	,425
Triglicerídeos (mg/dL)	144	107	136	86	,869
LDL (mg/dL)	125	35	129	35	,239
HDL (mg/dL)	49	17	50	14	,342
Eritrócitos (cél./mm ³)	4,76	,46	4,75	,50	,928
Hemoglobina (g/dL)	14,09	1,45	14,10	1,42	,723
Hematócrito (%)	43	4	43	4	,485
RDW (%)	14,00	,86	14,00	1,22	,437
Leucócitos (cél./mm ³)	6551	1602	6651	1932	,734
Plaquetas (cél./mm ³)	244009	61762	242859	66101	,716
Ferro sérico (mg/dL)	85	32	88	31	,136
Ferritina (ng/dL)	168,89	157,61	191,58	194,53	,098
Uremia (mg/dL)	40	14	40	14	,583
Creatininemia (mg/dL)	,97	,44	,97	,39	,446
Albuminemia (mg/dL)	3,85	,33	3,87	,32	,600
Uricemia (mg/dL)	5,22	1,59	5,16	1,48	,806
PCR (mg/L)	4,81	10,40	4,70	8,84	,495
TSH (mU/L)	3,47	3,62	3,26	4,19	,789
T4L (ng/dL)	1,13	,42	1,14	,39	,033*
Glicosúria (mg/100mL)	42	169	38	160	,673
Cetonúria (mmol)	,13	,32	,13	,33	,955
Creatininúria (mg/dL)	122,65	80,19	114,61	76,84	,381
Proteinúria (g/24h)	,13	,58	,09	,34	,612

Tabela 34. Descrição dos critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica por presença de Transtorno Neurocognitivo Maior.

Característica	Classificação	TNC MAIOR		SEM TNC		P*
		N	N %	N	N %	
Síndrome Metabólica	Não	49	9,0%	498	91,0%	,267
	Sim	56	11,0%	453	89,0%	
Circunferência da cintura	Normal	46	9,6%	433	90,4%	,399
	Alterada	43	8,1%	488	91,9%	
Pressão arterial	Normotensão	17	9,1%	169	90,9%	,590
	Hipertensão	94	10,5%	805	89,5%	
Glicemia	Normoglicemia	63	9,4%	607	90,6%	,253
	Hiperglicemia	48	11,6%	367	88,4%	
Triglicerídeos	Normal	73	9,7%	681	90,3%	,343
	Elevada	38	11,6%	290	88,4%	
HDL	Normal	54	9,0%	549	91,0%	,113
	Reduzido	57	11,9%	422	88,1%	

Tabela 35. Descrição dos critérios diagnósticos de Síndrome da Fragilidade por presença de Transtorno Neurocognitivo Maior.

Característica	Classificação	TNC MAIOR		SEM TNC		P*
		N	N %	N	N %	
Avaliação de Fragilidade	Robusto	5	38,5%	8	61,5%	,001*
	Pré-fragil	48	71,6%	19	28,4%	
	Frágil	38	88,4%	5	11,6%	
Atividade física reduzida	Não	28	58,3%	20	41,7%	,002*
	Sim	63	84,0%	12	16,0%	
Preensão palmar reduzida	Não	26	59,1%	18	40,9%	,005*
	Sim	65	82,3%	14	17,7%	
Velocidade de deslocamento reduzida	Não	34	59,6%	23	40,4%	,001*
	Sim	57	86,4%	9	13,6%	
Perda de peso involuntária	Não	82	73,2%	30	26,8%	-
	Sim	9	81,8%	2	18,2%	
Fadiga	Não	74	73,3%	27	26,7%	,698
	Sim	17	77,3%	5	22,7%	

Houve diferença significativa quanto à frequência genotípica, no modelo dominante para o alelo T, entre os portadores de TNC maior (N=111) e não portadores de TNC (N=974), como mostra a Tabela 32. O TNC maior teve 1,5 vezes mais chance de ocorrer em homozigotos para o alelo C em comparação aos portadores dos demais

genótipos ($\chi^2 = 4,139$; $P = 0,042$; OR 1,50 IC 95% 1,01–2,23; RR 1,44 IC 95% 1,01 – 2,06).

Tabela 36. Descrição da amostra por presença de Transtorno Neurocognitivo Maior em relação ao genótipo TCF7L2 rs7903146.

Modelo	Classificação	TNC MAIOR		SEM TNC		P*
		N	N%	N	N%	
Modelo Aditivo	CC	62	12,2%	445	87,8%	,090
	CT	43	8,9%	438	91,1%	
	TT	6	6,2%	91	93,8%	
	C	167	11,2%	1328	88,8%	
	T	55	8,1%	620	91,9%	
Modelo Dominante	CC	62	12,2%	445	87,8%	,031*
	CT+TT	49	8,5%	529	91,5%	
Modelo Recessivo	CC+CT	105	10,6%	883	89,4%	,042*
	TT	6	6,2%	91	93,8%	

Outras tabelas que foram consideradas menos relevantes quanto às análises genotípicas foram também alocadas neste anexo. São elas as seguintes.

Tabela 37. O impacto do genótipo TCF7L2 no status cognitivo. Modelo aditivo.

Característica	Classificação	CC		CT		TT		P*
		N	N %	N	N %	N	N %	
TNC	Sim	83	57,6%	53	36,8%	8	5,6%	,021*
	Não	445	45,7%	438	45,0%	91	9,3%	
TNC	Maior	62	55,9%	43	38,7%	6	5,4%	,678
	Leve	21	63,6%	10	30,3%	2	6,1%	
Status cognitivo	Cognição normal	445	45,7%	438	45,0%	91	9,3%	,075
	TNC Leve	21	63,6%	10	30,3%	2	6,1%	
	TNC Maior	62	55,9%	43	38,7%	6	5,4%	
Saudáveis	SAUDÁVEL	116	51,6%	98	43,6%	11	4,9%	,662
	TNC Leve	21	63,6%	10	30,3%	2	6,1%	
	TNC Maior	62	55,9%	43	38,7%	6	5,4%	

Tabela 38. Descrição das características qualitativas da amostra por genótipo. Modelo aditivo.

Característica	Classificação	CC		CT		TT		P*
		N	N %	N	N %	N	N %	
Sexo	Feminino	342	47,6%	316	44,0%	60	8,4%	,727

	Masculino	186	46,5%	175	43,8%	39	9,8%	
Idade (anos)	< 80 anos	400	47,7%	361	43,1%	77	9,2%	,566
	≥ 80 anos	128	45,7%	130	46,4%	22	7,9%	
Idade (anos)	60 a 69 anos	243	48,7%	218	43,7%	38	7,6%	
	70 a 79 anos	157	46,3%	143	42,2%	39	11,5%	,294
	≥ 80 anos	128	45,7%	130	46,4%	22	7,9%	
Escolaridade (anos)	0-3 anos	201	47,1%	190	44,5%	36	8,4%	
	4-7 anos	195	46,9%	191	45,9%	30	7,2%	,277
	8-14 anos	100	49,5%	78	38,6%	24	11,9%	
	≥15 anos	29	45,3%	26	40,6%	9	14,1%	
DM	Não	409	48,4%	372	44,0%	64	7,6%	,024*
	Sim	119	43,6%	119	43,6%	35	12,8%	
Obesidade	Não	315	44,1%	330	46,2%	69	9,7%	,025*
(IMC ≥ 30 Kg/m²)	Sim	171	53,1%	127	39,4%	24	7,5%	
IMC (OMS)	Baixo peso	9	52,9%	8	47,1%	0	0,0%	
	Eutrofia	121	44,8%	120	44,4%	29	10,7%	,117
	Sobrepeso	185	43,3%	202	47,3%	40	9,4%	
	Obesidade	171	53,1%	127	39,4%	24	7,5%	
IMC (Lipschitz)	Baixo peso	47	46,1%	48	47,1%	7	6,9%	
	Peso adequado	160	43,2%	172	46,5%	38	10,3%	,351
	Sobrepeso	279	49,5%	237	42,0%	48	8,5%	
IMC (CDH)	Baixo peso	96	47,3%	88	43,3%	19	9,4%	
	Peso adequado	175	43,0%	193	47,4%	39	9,6%	,314
	Sobrepeso	215	50,5%	176	41,3%	35	8,2%	
AVE	Não	485	47,2%	458	44,6%	84	8,2%	,020*
	Sim	43	47,3%	33	36,3%	15	16,5%	
HAS	Não	171	48,0%	155	43,5%	30	8,4%	,910
	Sim	357	46,9%	335	44,0%	69	9,1%	
Eventos	Não	402	47,5%	373	44,0%	72	8,5%	,741
cardiovasculares	Sim	125	46,5%	117	43,5%	27	10,0%	
Câncer	Não	494	47,5%	450	43,3%	95	9,1%	
	Sim	34	43,0%	41	51,9%	4	5,1%	,231
	Total	528	47,2%	491	43,9%	99	8,9%	
Doença pulmonar	Não	473	46,8%	448	44,3%	90	8,9%	,658
crônica	Sim	55	51,4%	43	40,2%	9	8,4%	
Tabagismo	Não	381	47,7%	340	42,6%	78	9,8%	,141
	Sim	147	46,1%	151	47,3%	21	6,6%	
Síndrome Metabólica	Não	261	46,2%	256	45,3%	48	8,5%	,630
	Sim	253	48,4%	222	42,4%	48	9,2%	
Avaliação de Fragilidade	Robusto	187	46,2%	186	45,9%	32	7,9%	
	Pré-fragil	252	47,6%	225	42,5%	52	9,8%	,775
	Frágil	51	46,4%	50	45,5%	9	8,2%	

Tabela 39. Descrição dos critérios diagnósticos de Síndrome da Fragilidade por genótipo. Modelo aditivo.

Característica	Classificação	CC		CT		TT		P*
		N	N %	N	N %	N	N %	
Avaliação de Fragilidade	Robusto	187	46,2%	186	45,9%	32	7,9%	,775
	Pré-fragil	252	47,6%	225	42,5%	52	9,8%	
	Frágil	51	46,4%	50	45,5%	9	8,2%	
Atividade física reduzida	Não	318	48,3%	289	43,9%	52	7,9%	,249
	Sim	172	44,7%	172	44,7%	41	10,6%	
Preensão palmar reduzida	Não	363	46,7%	345	44,3%	70	9,0%	,951
	Sim	127	47,7%	116	43,6%	23	8,6%	
Velocidade de deslocamento reduzida	Não	363	45,7%	358	45,1%	73	9,2%	,368
	Sim	127	50,8%	103	41,2%	20	8,0%	
Perda de peso involuntária	Não	468	47,3%	436	44,1%	85	8,6%	,261
	Sim	22	40,0%	25	45,5%	8	14,5%	
Fadiga	Não	434	46,6%	413	44,4%	84	9,0%	,822
	Sim	56	49,6%	48	42,5%	9	8,0%	

Tabela 40. Descrição dos critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica por genótipo. Modelo aditivo.

Característica	Classificação	CC		CT		TT		P*
		N	N %	N	N %	N	N %	
Síndrome Metabólica	Não	261	46,2%	256	45,3%	48	8,5%	,630
	Sim	253	48,4%	222	42,4%	48	9,2%	
	Total	514	47,2%	478	43,9%	96	8,8%	
Circunferência da cintura	Normal	216	43,6%	232	46,9%	47	9,5%	,114
	Alterada	274	50,1%	227	41,5%	46	8,4%	
	Total	490	47,0%	459	44,0%	93	8,9%	
Pressão arterial	Normotensão	86	45,7%	83	44,1%	19	10,1%	,776
	Hipertensão	442	47,5%	408	43,9%	80	8,6%	
	Total	528	47,2%	491	43,9%	99	8,9%	
Glicemia	Normoglicemia	342	49,5%	298	43,1%	51	7,4%	,036*
	Hiperglicemia	186	43,6%	193	45,2%	48	11,2%	
	Total	528	47,2%	491	43,9%	99	8,9%	
Triglicerídeos	Normal	369	47,4%	346	44,4%	64	8,2%	,585
	Elevada	157	46,7%	145	43,2%	34	10,1%	
	Total	526	47,2%	491	44,0%	98	8,8%	
HDL	Normal	292	47,1%	277	44,7%	51	8,2%	,727
	Reduzido	234	47,3%	214	43,2%	47	9,5%	
	Total	526	47,2%	491	44,0%	98	8,8%	

Tabela 41. Descrição da amostra por genótipo. Características quantitativas dos idosos.

Característica	CC		CT		TT		P*
	Média	σ	Média	σ	Média	σ	
Pontuação no MEEM	15	4	16	4	16	3	,043*
Pntuação no QPAF	18	12	16	11	15	12	,673
Idade (anos)	72,90	9,49	72,98	9,55	72,78	8,52	,991
Escolaridade (anos)	5	4	5	4	6	5	,264
DM: Evolução (anos)	10	8	10	9	10	12	,674
DM: Idade (anos)	64	11	63	11	64	11	,794
AVE: Idade ao diag. (anos)	70,19	11,92	66,47	14,54	72,29	11,28	,395
IMC 2000 (kg/m ²)	27,35	4,60	27,10	4,90	27,45	3,91	,342
IMC 2006 (kg/m ²)	27,01	4,79	26,95	5,04	26,99	5,00	,709
IMC 2010 (kg/m ²)	28,31	5,25	27,95	5,42	27,67	4,67	,186
Circ. da cintura (cm)	95	13	94	12	94	11	,688
PA Sistólica (mmHg)	140,80	23,18	140,77	21,60	139,75	24,08	,921
PA Diastólica (mmHg)	80,09	11,98	79,40	12,12	78,81	12,12	,412
Síndrome Metabólica	3	1	2	1	3	1	,529
Fragilidade	1	1	1	1	1	1	,701

Tabela 42. Descrição da amostra por genótipo. Características bioquímicas dos idosos.

Característica	CC		CT		TT		P*
	Média	σ	Média	σ	Média	σ	
Glicemia (mg/dL)	98	33	100	42	96	27	,951
Hb glicosilada (%)	6,09	1,08	6,14	1,19	6,05	,85	,528
Colesterol total (mg/dL)	205	40	204	43	205	42	,740
Triglicerídeos (mg/dL)	135	81	135	82	154	141	,530
LDL (mg/dL)	128	34	128	36	128	35	,853
HDL (mg/dL)	50	15	50	15	48	12	,662
Eritrócitos (cél./mm ³)	4,75	,49	4,74	,51	4,76	,47	,835
Hemoglobina (g/dL)	14,14	1,38	14,05	1,47	14,00	1,40	,285
Hematócrito (%)	43	4	43	4	43	4	,768
RDW (%)	14,01	1,28	13,99	1,08	14,09	1,24	,856
Leucócitos (cél./mm ³)	6638	1821	6554	2008	6977	1851	,125
Plaquetas (cél./mm ³)	244994	66702	240018	66493	250102	72186	,435
Ferro sérico (mg/dL)	89	32	87	31	85	25	,669
Ferritina (ng/dL)	184,90	181,36	198,23	207,62	172,90	135,52	,777
Uremia (mg/dL)	40	15	40	13	42	19	,720
Creatininemia (mg/dL)	,98	,44	,96	,34	,97	,33	,967

Albuminemia (mg/dL)	3,88	,32	3,84	,32	3,90	,28	,197
Uricemia (mg/dL)	5,14	1,46	5,18	1,49	5,27	1,61	,791
PCR (mg/L)	4,60	8,69	5,00	9,71	3,95	4,95	,580
TSH (mU/L)	3,17	3,83	3,37	4,58	3,17	2,41	,486
T4L (ng/dL)	1,13	,26	1,12	,21	1,23	1,05	,908
Glicosúria (mg/100mL)	31	136	44	179	36	161	,844
Cetonúria (mmol)	,13	,33	,13	,33	,11	,26	,850
Creatininúria (mg/dL)	113,40	73,15	117,08	81,82	117,73	73,22	,856
Proteinúria (g/24h)	,09	,40	,09	,33	,12	,40	,952

Tabela 43. O impacto do genótipo TCF7L2 no status cognitivo. Modelo dominante para T.

Característica	Classificação	CC		CT+TT		P*
		N	N %	N	N %	
TNC	Sim	83	57,6%	61	42,4%	,007*
	Não	445	45,7%	529	54,3%	
TNC	Maior	62	55,9%	49	44,1%	,427
	Leve	21	63,6%	12	36,4%	
Status cognitivo	Cognição preservada	445	45,7%	529	54,3%	,020*
	TNC Leve	21	63,6%	12	36,4%	
	TNC Maior	62	55,9%	49	44,1%	
Saudáveis	Saudável	116	51,6%	109	48,4%	,381
	TNC Leve	21	63,6%	12	36,4%	
	TNC Maior	62	55,9%	49	44,1%	

Tabela 44. Descrição das características qualitativas da amostra por genótipo. Modelo dominante para o alelo T.

Característica	Classificação	CC		CT+TT		P*
		N	N %	N	N %	
Sexo	Feminino	342	47,6%	376	52,4%	,716
	Masculino	186	46,5%	214	53,5%	
Idade (anos)	< 80 anos	400	47,7%	438	52,3%	,558
	≥ 80 anos	128	45,7%	152	54,3%	
Idade (anos)	60 a 69 anos	243	48,7%	256	51,3%	,669
	70 a 79 anos	157	46,3%	182	53,7%	
	≥ 80 anos	128	45,7%	152	54,3%	
Escolaridade (anos)	0-3 anos	201	47,1%	226	52,9%	,911
	4-7 anos	195	46,9%	221	53,1%	
	8-14 anos	100	49,5%	102	50,5%	

	≥15 anos	29	45,3%	35	54,7%	
DM	Não	409	48,4%	436	51,6%	,166
	Sim	119	43,6%	154	56,4%	
Obesidade	Não	315	44,1%	399	55,9%	,007*
(IMC ≥ 30 Kg/m ²)	Sim	171	53,1%	151	46,9%	
IMC (OMS)	Baixo peso	9	52,9%	8	47,1%	
	Eutrofia	121	44,8%	149	55,2%	,048*
	Sobrepeso	185	43,3%	242	56,7%	
	Obesidade	171	53,1%	151	46,9%	
IMC (Lipschitz)	Baixo peso	47	46,1%	55	53,9%	
	Peso adequado	160	43,2%	210	56,8%	,173
	Sobrepeso	279	49,5%	285	50,5%	
IMC (CDH)	Baixo peso	96	47,3%	107	52,7%	
	Peso adequado	175	43,0%	232	57,0%	,096
	Sobrepeso	215	50,5%	211	49,5%	
AVE	Não	485	47,2%	542	52,8%	,996
	Sim	43	47,3%	48	52,7%	
HAS	Não	171	48,0%	185	52,0%	,726
	Sim	357	46,9%	404	53,1%	
Eventos	Não	402	47,5%	445	52,5%	,776
cardiovasculares	Sim	125	46,5%	144	53,5%	
Câncer	Não	494	47,5%	545	52,5%	,439
	Sim	34	43,0%	45	57,0%	
Doença pulmonar	Não	473	46,8%	538	53,2%	,363
crônica	Sim	55	51,4%	52	48,6%	
Tabagismo	Não	381	47,7%	418	52,3%	,628
	Sim	147	46,1%	172	53,9%	
Síndrome Metabólica	Não	261	46,2%	304	53,8%	,472
	Sim	253	48,4%	270	51,6%	
Avaliação de Fragilidade	Robusto	187	46,2%	218	53,8%	
	Pré-fragil	252	47,6%	277	52,4%	,899
	Frágil	51	46,4%	59	53,6%	

Tabela 45. Descrição dos critérios diagnósticos de Síndrome de Fragilidade por genótipo. Modelo dominante para o alelo T.

Característica	Classificação	CC		CT+TT		P*
		N	N %	N	N %	
Avaliação de Fragilidade	Robusto	187	46,2%	218	53,8%	,899
	Pré-fragil	252	47,6%	277	52,4%	
	Frágil	51	46,4%	59	53,6%	
Atividade física reduzida	Não	318	48,3%	341	51,7%	,263
	Sim	172	44,7%	213	55,3%	
Preensão palmar reduzida	Não	363	46,7%	415	53,3%	,759
	Sim	127	47,7%	139	52,3%	
Velocidade de deslocamento reduzida	Não	363	45,7%	431	54,3%	,160
	Sim	127	50,8%	123	49,2%	
Perda de peso involuntária	Não	468	47,3%	521	52,7%	,290
	Sim	22	40,0%	33	60,0%	
Fadiga	Não	434	46,6%	497	53,4%	,554
	Sim	56	49,6%	57	50,4%	

Tabela 46. Descrição das características quantitativas dos idosos de acordo com o modelo dominante para T.

Característica	CC		CT+TT		P*
	Média	σ	Média	σ	
Pontuação no MEEM	15	4	16	4	,014*
Idade (anos)	72,90	9,49	72,94	9,38	,985
Escolaridade (anos)	5	4	5	4	,921
DM: Evolução (anos)	10	8	10	10	,855
DM: Idade ao ser diag. (anos)	63,93	11,03	63,44	10,90	,706
AVE: Idade ao ser diag. (anos)	70,19	11,92	68,24	13,77	,716
IMC 2000 (kg/m ²)	27,35	4,60	27,17	4,73	,294
IMC 2006 (kg/m ²)	27,01	4,79	26,95	5,03	,410
IMC 2010 (kg/m ²)	28,31	5,25	27,90	5,30	,073
Circ. da cintura (cm)	95	13	94	12	,387
PA Sistólica (mmHg)	140,80	23,18	140,60	22,01	,971
PA Diastólica (mmHg)	80,09	11,98	79,30	12,11	,204
Síndrome Metabólica	3	1	2	1	,590
Fragilidade	1	1	1	1	,891

Tabela 47. Descrição da amostra por genótipo. Características bioquímicas dos idosos.

Característica	CC		CT+TT		P*
	Média	σ	Média	σ	
Glicemia (mg/dL)	98	33	99	40	,880
Hb glicosilada (%)	6,09	1,08	6,13	1,14	,362
Colesterol total (mg/dL)	205	40	205	43	,459
Triglicerídeos (mg/dL)	135	81	138	94	,979
LDL (mg/dL)	128	34	128	36	,614
HDL (mg/dL)	50	15	49	14	,690
Eritrócitos (cél./mm ³)	4,75	,49	4,75	,51	,563
Hemoglobina (g/dL)	14,14	1,38	14,04	1,46	,127
Hematócrito (%)	43	4	43	4	,814
RDW (%)	14,01	1,28	14,01	1,10	,680
Leucócitos (cél./mm ³)	6638	1821	6625	1988	,810
Plaquetas (cél./mm ³)	244994	66702	241701	67518	,515
Ferro sérico (mg/dL)	89	32	87	30	,445
Ferritina (ng/dL)	184,90	181,36	194,17	197,97	,895
Uremia (mg/dL)	40	15	40	14	,492
Creatininemia (mg/dL)	,98	,44	,96	,34	,814
Albuminemia (mg/dL)	3,88	,32	3,85	,31	,197
Uricemia (mg/dL)	5,14	1,46	5,19	1,51	,589
PCR (mg/L)	4,60	8,69	4,83	9,10	,597
TSH (mU/L)	3,17	3,83	3,34	4,29	,611
T4L (ng/dL)	1,13	,26	1,14	,47	,769
Glicosúria (mg/100mL)	31	136	43	176	,919
Cetonúria (mmol)	,13	,33	,12	,32	,593
Creatininúria (mg/dL)	113,40	73,15	117,20	80,19	,777
Proteinúria (g/24h)	,09	,40	,10	,34	,754

Tabela 48. Impacto do genótipo TCF7L2 no status cognitivo. Modelo recessivo para T.

Característica	Classificação	CC+CT		TT		P*
		N	N %	N	N %	
TNC	Sim	136	94,4%	8	5,6%	,135
	Não	883	90,7%	91	9,3%	
TNC	Maior	105	94,6%	6	5,4%	-
	Leve	31	93,9%	2	6,1%	
Status cognitivo	Cognição preservada	883	90,7%	91	9,3%	,326
	TNC Leve	31	93,9%	2	6,1%	
	TNC Maior	105	94,6%	6	5,4%	
Saudáveis	SAUDÁVEL	214	95,1%	11	4,9%	,950

TNC Leve	31	93,9%	2	6,1%
TNC Maior	105	94,6%	6	5,4%

Tabela 49. Descrição das características qualitativas da amostra por genótipo. Modelo recessivo para o alelo T.

Característica	Classificação	CC+CT		TT		P*
		N	N %	N	N %	
Sexo	Feminino	658	91,6%	60	8,4%	,432
	Masculino	361	90,3%	39	9,8%	
Idade (anos)	< 80 anos	761	90,8%	77	9,2%	,497
	≥ 80 anos	258	92,1%	22	7,9%	
Idade (anos)	60 a 69 anos	461	92,4%	38	7,6%	,120
	70 a 79 anos	300	88,5%	39	11,5%	
	≥ 80 anos	258	92,1%	22	7,9%	
Escolaridade (anos)	0-3 anos	391	91,6%	36	8,4%	,118
	4-7 anos	386	92,8%	30	7,2%	
	8-14 anos	178	88,1%	24	11,9%	
	≥15 anos	55	85,9%	9	14,1%	
DM	Não	781	92,4%	64	7,6%	,008*
	Sim	238	87,2%	35	12,8%	
Obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m ²)	Não	645	90,3%	69	9,7%	,249
	Sim	298	92,5%	24	7,5%	
IMC (OMS)	Baixo peso	17	100,0%	0	0,0%	,296
	Eutrofia	241	89,3%	29	10,7%	
	Sobrepeso	387	90,6%	40	9,4%	
	Obesidade	298	92,5%	24	7,5%	
IMC (Lipschitz)	Baixo peso	95	93,1%	7	6,9%	,481
	Peso adequado	332	89,7%	38	10,3%	
	Sobrepeso	516	91,5%	48	8,5%	
IMC (CDH)	Baixo peso	184	90,6%	19	9,4%	,771
	Peso adequado	368	90,4%	39	9,6%	
	Sobrepeso	391	91,8%	35	8,2%	
AVE	Não	943	91,8%	84	8,2%	,008*
	Sim	76	83,5%	15	16,5%	
HAS	Não	326	91,6%	30	8,4%	,726
	Sim	692	90,9%	69	9,1%	
Eventos cardiovasculares	Não	775	91,5%	72	8,5%	,440
	Sim	242	90,0%	27	10,0%	
Câncer	Não	944	90,9%	95	9,1%	,218
	Sim	75	94,9%	4	5,1%	
Doença pulmonar crônica	Não	921	91,1%	90	8,9%	,865
	Sim	98	91,6%	9	8,4%	

Tabagismo	Não	721	90,2%	78	9,8%	,091
	Sim	298	93,4%	21	6,6%	
Síndrome Metabólica	Não	517	91,5%	48	8,5%	,692
	Sim	475	90,8%	48	9,2%	
Avaliação de Fragilidade	Robusto	373	92,1%	32	7,9%	,568
	Pré-fragil	477	90,2%	52	9,8%	
	Frágil	101	91,8%	9	8,2%	

Tabela 50. Descrição dos critérios diagnósticos de Síndrome de Fragilidade por genótipo. Modelo recessivo para o alelo T.

Característica	Classificação	CC+CT		TT		P*
		N	N %	N	N %	
Avaliação de Fragilidade	Robusto	373	92,1%	32	7,9%	,568
	Pré-fragil	477	90,2%	52	9,8%	
	Frágil	101	91,8%	9	8,2%	
Atividade física reduzida	Não	607	92,1%	52	7,9%	,131
	Sim	344	89,4%	41	10,6%	
Preensão palmar reduzida	Não	708	91,0%	70	9,0%	,862
	Sim	243	91,4%	23	8,6%	
Velocidade de deslocamento reduzida	Não	721	90,8%	73	9,2%	,563
	Sim	230	92,0%	20	8,0%	
Perda de peso involuntária	Não	904	91,4%	85	8,6%	,132 ^a
	Sim	47	85,5%	8	14,5%	
Fadiga	Não	847	91,0%	84	9,0%	,709
	Sim	104	92,0%	9	8,0%	

Tabela 51. Descrição das características quantitativas dos idosos de acordo com o modelo recessivo para T.

Característica	CC+CT		TT		P*
	Média	σ	Média	σ	
Pontuação no MEEM	16	4	16	3	,236
Idade (anos)	72,93	9,52	72,78	8,52	,902
Escolaridade (anos)	5	4	6	5	,113
DM: Evolução (anos)	10	9	10	12	,380
DM: Idade ao ser diag. (anos)	63,63	10,96	63,78	10,97	,686
AVE: Idade ao ser diag. (anos)	68,58	13,15	72,29	11,28	,296
IMC 2000 (kg/m ²)	27,23	4,75	27,45	3,91	,515
IMC 2006 (kg/m ²)	26,98	4,91	26,99	5,00	,880
IMC 2010 (kg/m ²)	28,13	5,34	27,67	4,67	,372

Circ. da cintura (cm)	94	12	94	11	,815
PA Sistólica (mmHg)	140,78	22,41	139,75	24,08	,692
PA Diastólica (mmHg)	79,75	12,04	78,81	12,12	,450
Síndrome Metabólica	2	1	3	1	,429
Fragilidade	1	1	1	1	,452

Tabela 52. Descrição da amostra por genótipo. Características bioquímicas dos idosos.

Característica	CC+CT		TT		P*
	Média	σ	Média	σ	
Glicemia (mg/dL)	99	38	96	27	,824
Hb glicosilada (%)	6,12	1,13	6,05	,85	,710
Colesterol total (mg/dL)	205	41	205	42	,995
Triglicerídeos (mg/dL)	135	81	154	141	,278
LDL (mg/dL)	128	35	128	35	,926
HDL (mg/dL)	50	15	48	12	,370
Eritrócitos (cél./mm ³)	4,75	,50	4,76	,47	,984
Hemoglobina (g/dL)	14,09	1,42	14,00	1,40	,395
Hematócrito (%)	43	4	43	4	,467
RDW (%)	14,00	1,19	14,09	1,24	,631
Leucócitos (cél./mm ³)	6598	1913	6977	1851	,062
Plaquetas (cél./mm ³)	242597	66615	250102	72186	,382
Ferro sérico (mg/dL)	88	32	85	25	,501
Ferritina (ng/dL)	191,39	194,60	172,90	135,52	,480
Uremia (mg/dL)	40	14	42	19	,833
Creatininemia (mg/dL)	,97	,40	,97	,33	,969
Albuminemia (mg/dL)	3,86	,32	3,90	,28	,409
Uricemia (mg/dL)	5,16	1,47	5,27	1,61	,576
PCR (mg/L)	4,79	9,19	3,95	4,95	,480
TSH (mU/L)	3,26	4,21	3,17	2,41	,234
T4L (ng/dL)	1,13	,24	1,23	1,05	,691
Glicosúria (mg/100mL)	38	159	36	161	,563
Cetonúria (mmol)	,13	,33	,11	,26	,979
Creatininúria (mg/dL)	115,17	77,39	117,73	73,22	,585
Proteinúria (g/24h)	,09	,37	,12	,40	,935

Tabela 53. Descrição da amostra por presença de Diabetes Mellitus autorreferida ou diagnosticada através de medidas bioquímicas (glicemia de jejum >126mg/dL e hemoglobina glicada >6,5%) em relação ao genótipo TCF7L2 rs7903146.

Modelo	Classificação	COM DM		SEM DM		P*
		N	N%	N	N%	
Modelo Aditivo	CC	186	35,2%	342	64,8%	,036*
	CT	193	39,3%	298	60,7%	
	TT	48	48,5%	51	51,5%	
Modelo Dominante	CC	186	35,2%	342	64,8%	,053
	CT+TT	241	40,8%	349	59,2%	
Modelo Recessivo	CC+CT	379	37,2%	640	62,8%	,027*
	TT	48	48,5%	51	51,5%	

Tabela 54. Descrição da amostra por genótipo TCF7L2 rs7903146 e presença de Diabetes Mellitus autorreferida ou diagnosticada através de medidas bioquímicas (glicemia de jejum >126mg/dL e hemoglobina glicada >6,5%) e Transtorno Neurocognitivo.

		COM DM					SEM DM				
		COM TNC		SEM TNC		P*	COM TNC		SEM TNC		P*
		N	N%	N	N%		N	N%	N	N%	
Modelo Aditivo	CC	25	59,5%	94	40,7%	,077	58	56,9%	351	47,2%	,113
	CT	13	31,0%	106	45,9%		40	39,2%	332	44,7%	
	TT	4	9,5%	31	13,4%		4	3,9%	60	8,1%	
Modelo Dominante	CC	25	59,5%	94	40,7%	,024*	58	56,9%	351	47,2%	,068
	CT+TT	17	40,5%	137	59,3%		44	43,1%	392	52,8%	
Modelo Recessivo	CC+CT	38	90,5%	200	86,6%	,487	98	96,1%	683	91,9%	,137
	TT	4	9,5%	31	13,4%		4	3,9%	60	8,1%	

Tabela 55. Descrição da amostra por genótipo TCF7L2 rs7903146 e presença de Transtorno Neurocognitivo e Diabetes Mellitus autorreferida ou diagnosticada através de medidas bioquímicas (glicemia de jejum >126mg/dL e hemoglobina glicada >6,5%).

		COM TNC					SEM TNC				
		COM DM		SEM DM		P*	COM DM		SEM DM		P*
		N	N%	N	N%		N	N%	N	N%	
Modelo Aditivo	36	43,4%	47	56,6%	36	,322^a	150	33,7%	295	66,3%	,026*
	19	35,8%	34	64,2%	19		174	39,7%	264	60,3%	
	5	62,5%	3	37,5%	5		43	47,3%	48	52,7%	
Modelo Dominante	36	43,4%	47	56,6%	36	,628	150	33,7%	295	66,3%	,019*
	24	39,3%	37	60,7%	24		217	41,0%	312	59,0%	
Modelo Recessivo	55	40,4%	81	59,6%	55	,219^a	324	36,7%	559	63,3%	,048*
	5	62,5%	3	37,5%	5		43	47,3%	48	52,7%	

a. Mais de 20% das células nesta subtabela esperavam contagens de células menores que 5. Os resultados de qui-quadrado podem ser inválidos.

Tabela 56. Descrição da amostra por genótipo TCF7L2 rs7903146 e presença de Diabetes Mellitus autorreferida ou diagnosticada através de medidas bioquímicas (glicemia de jejum >126mg/dL e hemoglobina glicada >6,5%) e AVE.

		COM DM					SEM DM				
		COM AVE		SEM AVE		P*	COM AVE		SEM AVE		P*
		N	N%	N	N%		N	N%	N	N%	
Modelo Aditivo	CC	23	12,4%	163	87,6%	,069	20	5,8%	322	94,2%	,259
	CT	15	7,8%	178	92,2%		18	6,0%	280	94,0%	
	TT	9	18,8%	39	81,3%		6	11,8%	45	88,2%	
Modelo Dominante	CC	23	12,4%	163	87,6%	,431	20	5,8%	322	94,2%	,580
	CT+TT	24	10,0%	217	90,0%		24	6,9%	325	93,1%	
Modelo Recessivo	CC+CT	38	10,0%	341	90,0%	,069	38	5,9%	602	94,1%	,101 ^a
	TT	9	18,8%	39	81,3%		6	11,8%	45	88,2%	

a. Mais de 20% das células nesta subtabela esperavam contagens de células menores que 5. Os resultados de qui-quadrado podem ser inválidos.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

PAOLA SOSSAI AGUIAR

**INVESTIGAÇÃO DO POLIMORFISMO rs7903146 NO GENE
TCF7L2 COMO BIOMARCADOR DE TRANSTORNO
NEUROCOGNITIVO**

VITÓRIA, ES

2021

PPG Biotecnologia

PAOLA SOSSAI AGUIAR

2021