

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO

Ana Cristina Laydner Joly de Oliveira

**ANÁLISE DE PARÂMETROS METABÓLICOS EM UMA POPULAÇÃO IDOSA DE  
ACORDO COM VARIANTES GENÉTICAS**

Porto Alegre

2020

Ana Cristina Laydner Joly de Oliveira

**ANÁLISE DE PARÂMETROS METABÓLICOS EM UMA POPULAÇÃO IDOSA DE  
ACORDO COM VARIANTES GENÉTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como requisito parcial à  
obtenção do título de bacharel em Nutrição da  
Faculdade de Medicina da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Rigon Zimmer  
Coorientadora: Dra. Débora Guerini de Souza

Porto Alegre

2020

### CIP - Catalogação na Publicação

de Oliveira, Ana Cristina Laydner Joly  
Análise de parâmetros metabólicos em uma população  
idosa de acordo com variantes genéticas / Ana Cristina  
Laydner Joly de Oliveira. -- 2020.  
32 f.  
Orientador: Eduardo Rigon Zimmer.

Coorientadora: Débora Guerini de Souza.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade  
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,  
2020.

1. Envelhecimento. 2. Genética. 3. GWAS. 4.  
Parâmetros Metabólicos. I. Zimmer, Eduardo Rigon,  
orient. II. de Souza, Débora Guerini, coorient. III.  
Título.

Ana Cristina Laydner Joly de Oliveira

**ANÁLISE DE PARÂMETROS METABÓLICOS EM UMA POPULAÇÃO IDOSA DE  
ACORDO COM VARIANTES GENÉTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como requisito parcial à  
obtenção do título de bacharel em Nutrição da  
Faculdade de Medicina da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Rigon Zimmer  
Coorientadora: Débora Guerini de Souza

**Aprovada em:** Porto Alegre,

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Profº Drº Eduardo Rigon Zimmer - Orientador  
Doutor em Ciências Biológicas: Bioquímica - UFRGS

---

Débora Guerini de Souza - Coorientadora  
Doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica - UFRGS

---

Profª Drª Thais Steemburgo – Examinadora  
Doutora em Metabolismo e Nutrição pelo PPG em Ciências Médicas: Endocrinologia  
- UFRGS

---

Bianca Leonardi - Examinadora  
Mestre em Ciências Farmacêuticas - UFRGS

Dedico com todo amor este trabalho ao meu pai,  
que se faz ausente hoje, mas presente sempre em  
meu coração

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a minha mãe e ao meu pai, que deram todo o suporte para eu estar onde estou hoje. Meu pai, que, infelizmente, partiu deste mundo neste ano, mas consigo sentir a alegria dele em ver onde cheguei. Ele sempre foi suporte, amigo, ouvinte, um pai sem igual, este trabalho tem muito dele, em cada pedacinho. Te amo!! Minha mãe, sempre me apoiou em todas as minhas escolhas e nunca me deixou desistir dos meus sonhos, se fazendo presente em cada momento da minha vida, me dando colo, amor e carinho. Sinto muito orgulho de ti, o que mais me faz feliz é te ver sorrindo. Te amo.

Sou grata igualmente ao meu namorado, Rafael, que soube sempre me deixar mais calma quando necessário, tendo compreensão nos momentos de loucura acadêmica e me trazendo todo o conforto para eu seguir em frente, és meu companheiro, meu amigo e meu amor. Te amo.

Agradeço sempre aos meus irmãos, que mesmo de longe me apoiaram. Sempre muito carinhosos comigo. Como eu digo: Amor de Irmão é Pra Sempre! E também ao fruto da relação deles Gael e Nicolas, dois pequenos que amo demais.

Um agradecimento muito especial a Débora, minha mãe científica, que me orientou durante praticamente toda minha graduação. Em termos científicos sou grata por tudo que ela me ensinou. És um exemplo de pesquisadora, sinto um orgulho enorme de ti. Falando da nossa amizade, vida pessoal, ela também me trouxe belíssimas experiências, agradeço sempre por te ter por perto.

Aos professores Eduardo Zimmer, meu orientador, e Diogo Souza, por todo carinho e ensinamentos dirigidos a mim durante os meus anos no laboratório. Ver vocês fazendo ciência é lindo.

A todas professoras e professores da nutrição, vocês fazem parte da minha admiração cada vez maior por esta profissão. Obrigada por todos os ensinamentos, palavras de carinho e momentos compartilhados.

Christian e Gi, sem vocês, meus irmãos de laboratório, eu não estaria aqui hoje escrevendo o TCC. Foram tantos dias juntos em experimentos e rotinas da vida de um estudando de Iniciação Científica, mas sem vocês, certamente não seria tão produtivo, divertido e prazeroso.

Ao Marco Antônio, colega do laboratório, que foi extremamente solícito quando precisei de auxílio no TCC, muito obrigada por tudo.

Aos colegas do Lab 28, obrigada por todos os momentos vividos juntos, vocês foram sensacionais sempre.

Aos meus sogros Moyra e Leo, minha cunhada Dani e o marido Rafael, obrigada por toda compreensão e companheirismo. Vocês foram essenciais para minha formação. Não posso deixar de citar a pequena Julia, minha primeira afilhada, amorosa e uma criança apaixonante, a dinda te ama.

Thandara, Pitu e Vick, minhas amigas da vida! Aqui peço desculpas pelas faltas durante o ano de graduação, saibam que eu amo muito vocês. Com certeza são insubstituíveis!

João e Paula, casal de amigos que sempre me apoiou na profissão e esteve junto em momentos bons e críticos da minha vida, vocês são muito importantes para mim, por isso estão aqui.

Vou nominar aqui uma lista colegas, que se tornaram amigos que me acompanharam na minha jornada acadêmica e que foram um alicerce sempre: Nati, Thais, Isa, Clara, Ana, Vanessa, Mari, Thalia, Karina, Cris, Marceli, Stefanie, Jéssica, Louise, Andressa, Gabriel, Lorenzo, William. Foram muitos momentos juntos: risos, choros, desespero, bebedeiras, enfim...vão ficar para sempre no meu coração, cada momento vivido.

Um pedaço deste agradecimento vai para Allana, pois me oportunizou um grande crescimento em minha profissão, assim como sempre me deu forças para que esse trabalho saísse.

Aos membros da banca pela disponibilidade e contribuição para este trabalho.

Esse trabalho simboliza o fim da minha graduação, olhando para trás sinto orgulho de todos os momentos que vivenciei na UFRGS, instituição que merece todo meu respeito. O ano de 2020 não foi fácil para mim, acredito que para ninguém, mas dentro do possível as coisas deram certo, e como já disse, eu não teria conseguido se não fosse a companhia de todas as pessoas que citei aqui. Muito obrigada.

“Sou um pouco de todos que conheci, um pouco dos lugares que fui, um pouco das saudades que deixei e sou muito das coisas que gostei”

Antonie de Saint-Exupéry



## RESUMO

Alterações metabólicas são consequências naturais do processo de envelhecimento. Associadas a outros fatores, elas podem levar ao desenvolvimento de fatores de risco para doenças como síndrome metabólica. A presença de mediadores inflamatórios e hormônios circulantes alterados, bem como Índice de Massa Corpórea (IMC) elevado, são cruciais no desenvolvimento de doenças do envelhecimento, entretanto os aspectos genéticos permanecem pouco conhecidos. Portanto, nesse estudo, buscamos avaliar parâmetros metabólicos em uma população idosa considerando seu genótipo, baseado em uma análise de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP). Para tanto, utilizamos informações presentes no Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), e realizamos análise de Genome-Wide Association Studies (GWAS) em busca de SNPs que pudessem contribuir para alterações de fenótipo. Consideramos os SNPs rs12364283, relacionado ao gene DRD2 e rs215614, relacionado ao gene PDE1C. Analisamos vinte parâmetros metabólicos em busca de alterações e aplicamos o teste de t de Student ou Mann-Whitney para análise estatística, considerando significativo  $p < 0.05$ . A busca inicial apresentou 278 indivíduos para os quais estavam disponíveis dados de GWAS, sendo 49,5% do sexo masculino. Cerca de metade da amostra (40,7%) apresentou sobrepeso; 37,5% apresentou peso adequado; 20% apresentou obesidade e 1,8% apresentou baixo peso. Os indivíduos portando no mínimo um alelo protetor para o SNP rs215614 apresentaram menor IMC, níveis mais baixos de proteína C reativa e uma tendência de redução na pressão arterial em comparação aos não-portadores. Os indivíduos portando no mínimo um alelo para o SNP rs12364283 apresentaram valores de cortisol circulantes significativamente menores, bem como pressão arterial sistólica reduzida em comparação aos não-portadores. Assim, demonstramos aqui a potencial influência metabólica que variantes genéticas exercem em uma população idosa e esperamos contribuir para a maior esclarecimento dos parâmetros genéticos que levam a fatores de risco para o desenvolvimento de doenças centrais e periféricas.

Palavras-chave: Envelhecimento, Genética, GWAS, Parâmetros metabólicos.

## ABSTRACT

Metabolic changes are natural consequences of the aging process. Associated with other factors, they can lead to the development of risk factors for diseases such as metabolic syndrome. The presence of inflammatory mediators and altered circulating hormones, as well as a high Body Mass Index (BMI), are crucial in the development of diseases of aging, however the genetic aspects remain poorly known. Therefore, in this study, we sought to assess metabolic parameters in an elderly population considering their genotype, based on an analysis of single nucleotide polymorphisms (SNP). For that, we used information of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), and performed analysis of Genome-Wide Association Studies (GWAS) in search of SNPs that could contribute to phenotype changes. We considered the SNPs rs12364283, related to the DRD2 gene and rs215614, related to the PDE1C gene. We analyzed twenty metabolic parameters in search of differences and applied the Student's t test or Mann-Whitney test for statistical analysis, considering  $p < 0.05$  as significant. The initial search showed 278 individuals for whom GWAS data were available, 49.5% of whom were male. About half of the sample (40.7%) was overweight; 37.5% had an adequate weight; 20% had obesity and 1.8% had low weight. Individuals with at least one allele for SNP rs215614 had lower BMI, lower levels of C-reactive protein and a tendency to lower blood pressure compared to non-carriers. Individuals with at least one allele for the SNP rs12364283 had significantly lower circulating cortisol values, as well as reduced systolic blood pressure compared with non-carriers. Thus, we demonstrate here the potential metabolic influence that genetic variants have on an elderly population and we hope to contribute to further clarifying the genetic parameters that lead to risk factors for the development of central and peripheral diseases.

Keywords: Aging, Genetics, GWAS, Metabolic parameters.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADNI	Iniciativa de Neuroimagem da Doença de Alzheimer do inglês <i>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i>
DCNT	Doença Crônica Não Transmissível
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DRD2	Receptor de Dopamina do tipo D2, do inglês <i>Dopamine Receptor D2</i>
GWAS	Estudos de associação ampla do genoma, do inglês <i>Genome Wide Association Studies</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan Americana de Saúde
PCR	Proteína C Reativa
PDE1C	Fosfodiesterase 1C
SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional
SM	Síndrome Metabólica
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único, do inglês <i>Single-Nucleotide Polymorphism</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>12</b>
2.1 ENVELHECIMENTO .....	12
2.2 OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA.....	13
2.3 ASPECTOS GENÉTICOS.....	16
2.4 PARÂMETROS METABÓLICOS .....	18
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>18</b>
<b>4 OBJETIVO</b> .....	<b>18</b>
4.1 OBJETIVO GERAL .....	19
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	19
<b>5 MÉTODO</b> .....	<b>19</b>
5.1 BUSCA DE SNPS E AMOSTRA .....	19
<b>TABELA 1. SNPS SELECIONADOS NA PESQUISA INICIAL</b> .....	<b>20</b>
5.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	21
<b>6 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>21</b>
6.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA .....	21
6.2 SNP RS215614 .....	22
6.3 SNP RS12364283 .....	25
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	<b>27</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>28</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo inevitável e dependente do tempo, que acontece com todos os seres vivos. De maneira indissociável, várias mudanças fisiológicas e metabólicas ocorrem, podendo culminar em uma menor eficiência na manutenção da homeostase corporal (JOSÉ et al., 2019; LÓPEZ-OTÍN et al., 2013). A proteção à saúde do idoso é um tema debatido recorrentemente na sociedade, sendo foco de diversas políticas públicas no Brasil (BRASIL, 2009; NEUMANN et al., 2015). Entender a base dos processos que levam à perda de homeostase no envelhecimento torna mais fácil pensar em estratégias para garantir a saúde dos indivíduos (CRUZ-JENTOFT et al., 2010; LÓPEZ-OTÍN et al., 2013).

A análise de parâmetros metabólicos é muito útil para verificar processos bioquímicos alterados que possam ser fatores de risco para condições graves como infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico, as quais são diretamente correlacionáveis com a presença de síndrome metabólica (SM) e obesidade (ABESO, 2016; DOMINGUEZ; BARBAGALLO, 2016). A prevalência de obesidade e SM no Brasil tem aumentado preocupantemente nos últimos anos (ABESO, 2016). No envelhecimento, elas tornam-se ainda mais alarmantes, tendo em vista que essa fase da vida já é acompanhada de outras patologias clássicas (DOMINGUEZ; BARBAGALLO, 2016). Compreender a relação entre genética, obesidade e envelhecimento, considerando parâmetros metabólicos em populações idosas, contribui para o melhor entendimento dessa fase da vida e, conseqüentemente, possibilita determinar estratégias farmacológicas e não farmacológicas que podem ser empregadas para melhorar a qualidade de vida dos idosos (TAVARES et al., 2015; WAHL et al., 2019).

Assim, nesse trabalho, buscamos avaliar parâmetros metabólicos em uma população idosa, através da análise dos bancos de dados da Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), uma iniciativa internacional para a melhor compreensão do envelhecimento e da Doença de Alzheimer. Aqui, verificamos a presença ou ausência de duas variantes genéticas na população em estudo. Nos indivíduos selecionados, analisamos alguns parâmetros metabólicos para melhor entender se esses fatores genéticos contribuem para as alterações observadas no envelhecimento.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ENVELHECIMENTO

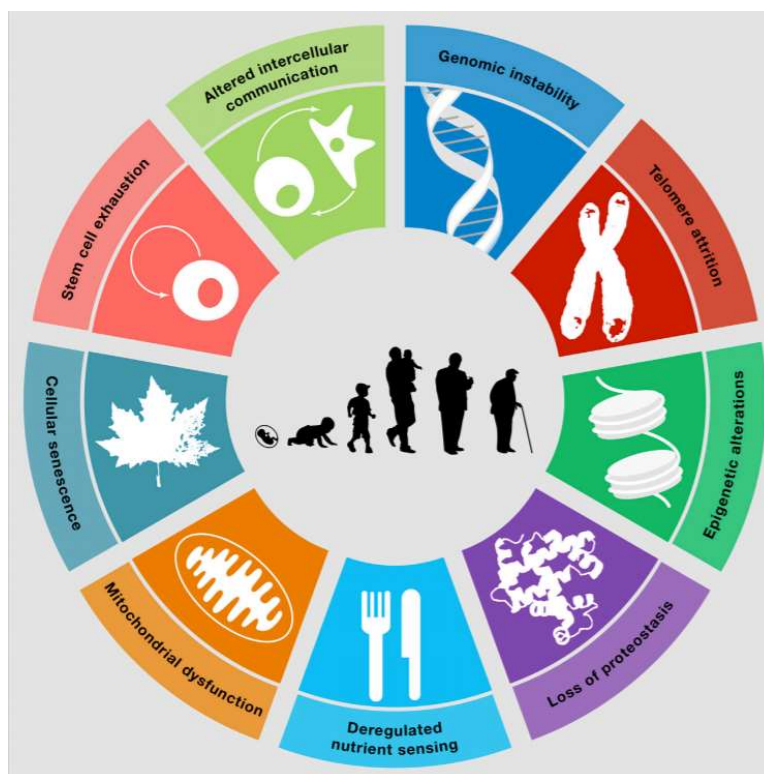
O envelhecimento é um processo contínuo, gradual, de alterações naturais que ocorrem nos níveis físico, mental e emocional dos indivíduos. Caracteriza-se por declínio funcional dependente do tempo, e pode ser reconhecido na maioria dos organismos vivos. Os efeitos do envelhecimento são cada vez mais estudados pela ciência (LÓPEZ-OTÍN et al., 2013). Neste contexto, há diversos estudos que buscam a melhora da qualidade de vida nesse período (BEZERRA et al., 2012; LÓPEZ-OTÍN et al., 2013). O aumento gradual nas taxas de envelhecimento populacional favorece ações de cuidado e diretrizes específicas para esses indivíduos (BEZERRA et al., 2012).

Obesidade e outros componentes complicadores relacionados à SM (hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia) são comuns no envelhecimento (DOMINGUEZ; BARBAGALLO, 2016). O aumento da prevalência destas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) é bastante considerável e responsável por 70% de todas as mortes no mundo (FERREIRA; SZWARCOWALD; DAMACENA, 2019). Os dados projetados mostram que no ano 2030 haverá 8,3 bilhões de pessoas no mundo, sendo 13% com mais de 65 anos, ou seja, o perfil populacional mundial mostra um mundo cada vez mais idoso (ALVES, 2019; DOMINGUEZ; BARBAGALLO, 2016). Mesmo o processo de envelhecimento não estando, necessariamente, relacionado a doenças e incapacidades, as DCNT são frequentemente encontradas entre os idosos (NEUMANN et al., 2015). Diversas dessas condições crônicas estão relacionadas à população em envelhecimento, porém fatores de risco relacionados ao estilo de vida, como tabagismo, etilismo, hábitos alimentares inadequados e inatividade física contribuem fortemente para o aparecimento das DCNT (NEUMANN et al., 2015; VERAS, 2011).

Em termos mais específicos relacionados à função celular, os parâmetros que são modificados ao longo do processo de envelhecimento são: instabilidade genômica, alteração da comunicação intercelular, senescência celular e menor taxa de reposição, disfunção mitocondrial e menor ativação dos mecanismos de reparo, desregulação da sensibilidade a nutrientes – resistência à insulina, por exemplo e

perda da proteostase e consequente acúmulo de proteínas tóxicas (Figura 1) (LÓPEZ-OTÍN et al., 2013).

Figura 1 – Esquema representando marcos metabólicos no envelhecimento



Legenda: O esquema enumera nove eventos que componentes celulares sofrem durante o envelhecimento: instabilidade genômica, desgaste telomérico, alterações epigenéticas, perda de proteostase, detecção desregulada de nutrientes, disfunção mitocondrial, senescência celular, exaustão de células-tronco e comunicação intercelular alterada. Adaptado de LÓPEZ – OTÍN, 2013

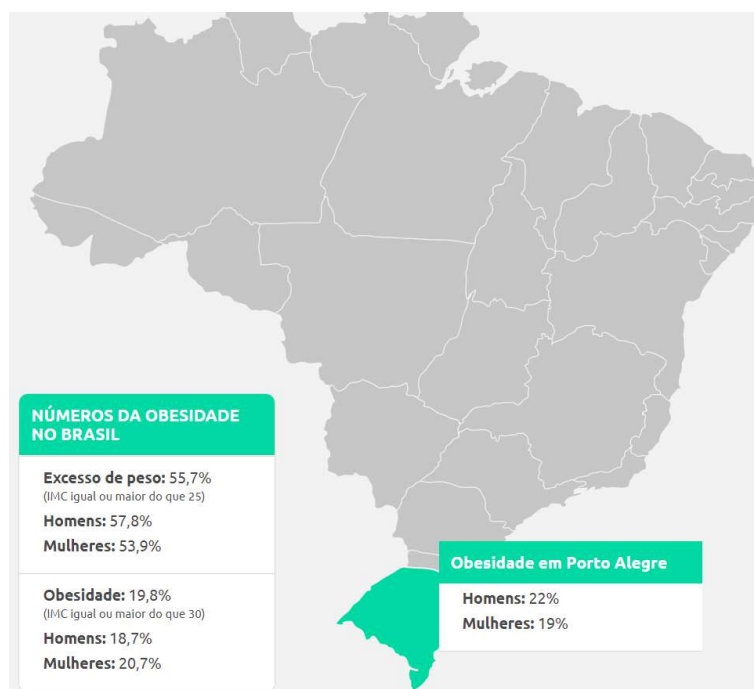
## 2.2 OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA

A obesidade atualmente é considerada uma doença de complexo entendimento devido à sua etiologia multifatorial (ABESO, 2016). Em relação a sua distribuição mundial, ela está presente nos países independente do seu índice de desenvolvimento (ABESO, 2016). Os mecanismos que levam à obesidade são variados e estão longe de serem completamente elucidados (GREWAL; ENRICH; RENTERO, 2019). A obesidade é considerada uma DCNT e também um fator de risco para outras das DCNT já conhecidas, como diabetes mellitus tipo 2, câncer,

hipertensão e doenças cardiovasculares (FERREIRA; SZWARCOWALD; DAMACENA, 2019).

O sistema Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco para Doenças Crônicas não-transmissíveis), em vigência no Brasil desde o ano de 2006, analisa aspectos da qualidade de vida como fatores alimentares, hábitos de atividade física, consumo de álcool e cigarro, morbidades, entre outros. Os dados de obesidade, no ano de 2006, demonstravam uma taxa de 11,8% de obesos no Brasil. Esse índice pulou para 20,3% de acordo com os dados de 2019. Atribui-se esse aumento a hábitos de vida menos saudáveis como a redução do consumo de hortaliças e vegetais e aumento da inatividade física (BRASIL, 2019). Analisando outros fatores dentro da pesquisa, ao comparar dados referentes à diabetes, no ano de 2006, a taxa era de 5,5% da população adulta no Brasil. No ano de 2019, este índice foi para 7,4%, o que representa um aumento expressivo (BRASIL, 2019).

Figura 2 – Números da obesidade no Brasil e em Porto Alegre



Legenda: Números da obesidade no Brasil, 19,8 da população apresenta IMC que configura obesidade, 55,7% IMC que configura excesso de peso. Fonte: ABESO, 2016

O Guia Alimentar para População Brasileira, um compilado de assuntos que demonstra a composição de uma alimentação saudável, está disponível para a população no site do Ministério da Saúde. Dentre os temas abordados, destaca-se o



incentivo ao consumo de alimentos *in natura*, evitando ao máximo os ultra processados (ANVISA, 2014). Referente a alimentação da população de modo geral, o sistema Vigitel, em sua última edição, realizou uma pergunta específica sobre o consumo de ultra processados, a taxa média de consumo da população ficou em 18,9% (BRASIL, 2019).

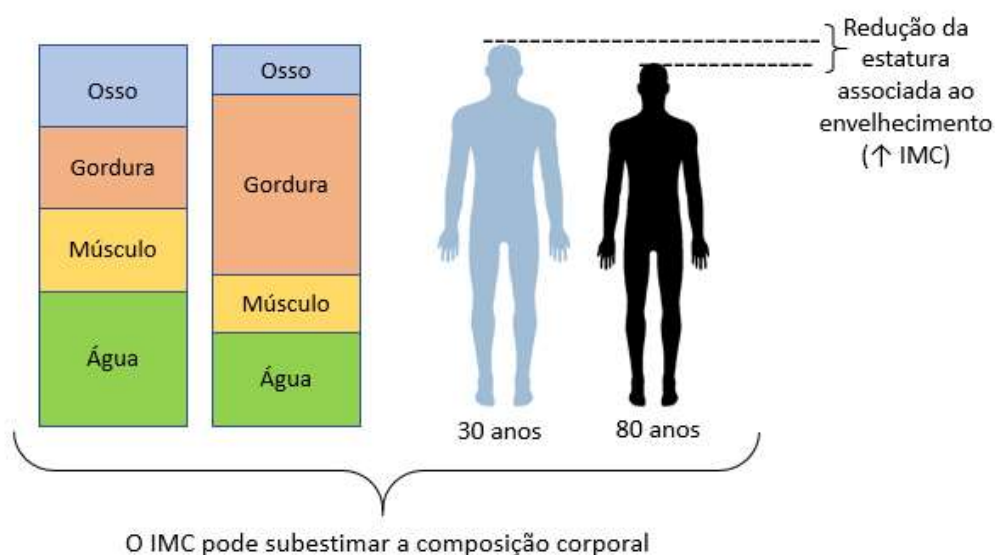
Considerando a população idosa, há um guia específico para cuidados da alimentação nesta etapa da vida (BRASIL, 2009). Nele são ratificados itens importantes referentes ao envelhecimento, principalmente as características fisiológicas que podem refletir na alimentação do idoso. Assim como crianças, os idosos requerem maior cuidado em relação à alimentação, visto que há uma série de alterações no paladar, olfato, apetite e, até mesmo, redução da vontade de preparar as refeições, fatos que contribuem para perda de peso, reduzindo não apenas gordura, mas também massa muscular (BRASIL, 2009; NEUMANN et al., 2015). Essas alterações têm que ser consideradas e contornadas a fim de que a alimentação do idoso não se torne monótona e gere perda de massa muscular e de densidade óssea (BRASIL, 2009; LÓPEZ-OTÍN et al., 2013).

A maneira mais comum de aferir o status corporal se dá pela medida do Índice de Massa Corporal (IMC), a qual relaciona o peso com a altura do indivíduo ( $IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$ ). Sabe-se que extremos de IMC estão relacionados à maior taxa de mortalidade, sendo o IMC aumentado um fator de risco para DCNT (EDQVIST et al., 2019). Para idosos, há uma diferente classificação para IMC (JOSÉ et al., 2019), considerando justamente ser uma faixa etária em que há perda de peso (BRASIL, 2009).

De forma ampla, associado ao aumento do IMC, há o aumento de gordura corporal, em decorrência da proliferação do tecido adiposo. O tecido adiposo foi, por anos, considerado um reservatório inerte de adiposidade, mas estudos revolucionários na área demonstram suas características endócrinas (GREWAL; ENRICH; RENTERO, 2019) e as contribuições que alterações genéticas (genótipo) fazem para o fenótipo (SUN; LUQUET; SMALL, 2017). Para classificação de saúde de idosos, o IMC é um importante parâmetro para avaliação, principalmente para classificar desnutrição relacionada à perda de massa muscular (AIZEN; WEISS, 1999; JOSÉ et al., 2019). Durante o envelhecimento há uma série de mudanças na composição corporal, como redução de água, redução da massa óssea, aumento e redistribuição do tecido adiposo e perda muscular (Figura 3) (AIZEN; WEISS, 1999).

Devido a essas alterações, a classificação do IMC para idosos foi estruturada de uma forma única para esta população (JOSÉ et al., 2019). Segundo a recomendação do protocolo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN), o ponto de corte é  $\leq 22 \text{ kg/m}^2$  para baixo peso;  $> 22$  e  $< 27 \text{ kg/m}^2$  para peso adequado;  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  para excesso de peso. Nas unidades hospitalares, em geral ocorre maior utilização da classificação da Organização Pan Americana da Saúde (OPAS), no qual o ponto de corte é  $\leq 23 \text{ kg/m}^2$  para baixo peso;  $> 23$  e  $< 28 \text{ kg/m}^2$  para peso adequado;  $\geq 28$  e  $< 30 \text{ kg/m}^2$  para sobrepeso e  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  para obesidade (JOSÉ et al., 2019). A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), considera os mesmos pontos da OPAS (HURRIA; COHEN; EXTERMANN, 2010).

Figura 3 – Alterações na composição corporal dos idosos



Legenda: Alterações corporais no envelhecimento que podem ocasionar mudanças no IMC.

Adaptado de E. Aizen 1999

Esse aspecto ilustra o quão complexo é o desenvolvimento e o estabelecimento da obesidade, levando em conta ainda o envolvimento de parâmetros comportamentais e psicológicos, subjacentes à condição (ABESO, 2016; CHOOI; DING; MAGKOS, 2019).

### 2.3 ASPECTOS GENÉTICOS

A genética estuda os genes, a hereditariedade e a variação entre organismos (ALBERTS et al., 2017). Cada espécie tem seus genes, e o conjunto deles é denominado de genoma. Neste aspecto, existe o estudo de genoma, que é

denominado genômica. Os genes e outros segmentos das cadeias de ácido desoxirribonucleico (DNA) são tão importantes para hereditariedade pelo fato de armazenarem a informação necessária para a produção de proteínas (ALBERTS et al., 2017). O DNA é composto por duas longas cadeias polinucleotídicas formadas por diferentes combinações de quatro nucleotídeos. As cadeias são chamadas de cadeia ou fita de DNA (ALBERTS et al., 2017). Elas são antiparalelas entre si, e ligações de hidrogênio entre a base nitrogenada dos nucleotídeos unem as duas cadeias (ALBERTS et al., 2017). Nos nucleotídeos do DNA, o açúcar é uma desoxirribose ligada a um único grupo fosfato e a base pode ser adenina, citosina, guanina ou timina (ALBERTS et al., 2017).

Quando um indivíduo qualquer é comparado com o padrão de referência da sequência genômica, são encontrados em torno de cem diferenças incluindo perda ou ganho de blocos de sequências (ALBERTS et al., 2017; JIAN YANG, SANG HONG LEE, MICHAEL E. GODDARD, 2013). Algumas dessas variações no número de cópias são comuns, no entanto já têm sido envolvidas em diversos traços humanos, como daltonismo, infertilidade, hipertensão, entre outras doenças (ALBERTS et al., 2017). Contudo, as variações intraespécies mais estudadas são os polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs, do inglês *single-nucleotide polymorphisms*), eles são mutações de ponto único, em que uma parte da população possui um nucleotídeo e outra parte da população possui outro (ALBERTS et al., 2017). Os SNPs no genoma humano podem ser utilizados nas análises de mapeamento genético, em que se busca a associação de características fenotípicas às sequências de DNA específicas para fins de estudos científicos (ALBERTS et al., 2017; JIAN YANG, SANG HONG LEE, MICHAEL E. GODDARD, 2013).

O estudo de associação genômica ampla (GWAS, do inglês *Genome Wide Association Studies*) foi desenvolvido para estudar dados epidemiológicos em humanos, mas atualmente também é utilizado em diferentes estudos com animais e vegetais. O GWAS busca associar regiões do genoma com características de interesse, a fim de identificar possíveis regiões de maior efeito sobre o fenótipo (JIAN YANG, SANG HONG LEE, MICHAEL E. GODDARD, 2013). Este tipo de estudo tem sido utilizado a fim de identificar genes que promovam maior suscetibilidade a patologias, como diabetes, doença arterial coronariana, artrite reumatoide e depressão (ALBERTS et al., 2017; JIAN YANG, SANG HONG LEE, MICHAEL E. GODDARD, 2013). Para muitas dessas condições, os polimorfismos de DNA

identificaram somente tendência aumentada no risco do desenvolvimento de doenças (ALBERTS et al., 2017). Sabe-se, entretanto, que os fatores ambientais exercem papel fundamental no início e na gravidade da doença. A identificação dos genes afetados por estes polimorfismos nos permite entender melhor o mecanismo de algumas das doenças mais comuns (ALBERTS et al., 2017; TAM et al., 2019).

## 2.4 PARÂMETROS METABÓLICOS

O estudo do metabolismo inclui diversos parâmetros que podem ser alterados em decorrência do estilo de vida ou em decorrência da própria fisiologia individual (PARTRIDGE; DEELEN; SLAGBOOM, 2018). Medidas de baixíssima invasividade, como coleta de sangue, são úteis para a determinação de metabólitos circulantes que fornecem medidas precisas de saúde vascular, níveis hormonais, tolerância à glicose, entre outros. Assim, a partir da determinação de alguns parâmetros circulantes, é possível identificar se o indivíduo está em maior ou menor chance de desenvolver doenças, se há alguma patologia em curso ou, no caso de estratégias terapêuticas, se as mesmas são eficientes (XAVIER et al., 2013). O entendimento da possível variação destes parâmetros frente a características genéticas pode trazer respostas que possibilitam identificação de fatores de risco precoces para SM. Especialmente no envelhecimento, o acompanhamento de parâmetros metabólicos é útil para a realização das análises citadas (ACUÑA; CRUZ, 2004) e, aqui, buscamos realizar essa avaliação considerando características genéticas dos indivíduos.

## 3 JUSTIFICATIVA

O envelhecimento é um momento na vida dos indivíduos em que o cuidado com a saúde e o combate à obesidade devem ser prioritários. Assim, uma melhor compreensão dos fatores que podem influenciar parâmetros metabólicos em populações idosas contribui para o esclarecimento de complexas implicações entre características genéticas e fenótipo resultantes.

## 4 OBJETIVO

#### 4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar parâmetros metabólicos em uma população idosa considerando suas variantes genéticas, baseado em uma análise de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs).

#### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar SNPs relacionados com metabolismo, obesidade e SM;
- b) Localizar a presença dos SNPs em uma população idosa cujos dados encontram-se disponíveis em banco de dados para estudo do envelhecimento;
- c) Analisar e comparar parâmetros metabólicos dentro desta população.

### 5 MÉTODO

#### 5.1 BUSCA DE SNPS E AMOSTRA

SNPs classicamente relacionados a alterações de parâmetros metabólicos foram selecionados na literatura (Tabela 1). A partir disso, analisamos dados de uma população idosa alocada no ADNI, um consórcio internacional disponível na internet (<http://adni.loni.usc.edu/>). Dados de indivíduos cognitivamente normais foram utilizados para a análise. Utilizamos os dados de GWAS do ADNI para buscar SNPs que pudessem contribuir para alteração de fenótipo. Dos SNPs selecionados na busca inicial, oito foram identificados na população, porém apenas dois demonstraram uma potencial influência nos parâmetros metabólicos disponíveis para análise (ambos foram destacados na tabela).

**TABELA 1. SNPS SELECIONADOS NA PESQUISA INICIAL.**

	SNP	Cromossomo	Posição	Doença ou relevância clínica	Gene
1	rs1800497 (TaqIA)	1	113400106	Redução da densidade dos receptores D2R no cérebro	ANKK1 / DRD2
2	rs9939609	16	53786615	Obesidade e risco de DM2	FTO
3	rs1800443	11	639830	Polimorfismo do receptor de dopamina	drd4
4	rs1558902	16	53769662	IMC maior que o normal	FTO
5	rs2229616	18	60372043	Regulação do apetite, IMC alterado, obesidade	MC4R
6	rs17817964	16	53794154	Não reportado	FTO
7	rs9930506	16	53796553	Não reportado	FTO
8	rs1076560	11	113412966	Resposta a cocaína, toxicidade	DRD2
9	rs1799971	6	154039662	Dependência de opioides	OPRM1
10	rs10767664	11	27704439	Não reportado	BDNF
11	rs1868152	3	186502274	Associado a drogas ilícitas	Nenhum
12	<b>rs215614</b>	<b>7</b>	<b>32307723</b>	<b>IMC alterado</b>	<b>PDE1C</b>
13	rs12126348	1	192065896	Associado com modificações no padrão alimentar	RGS18, RGS21
14	rs1135642	4	77031856	Associado com modificações no padrão alimentar	SEPTIN11
15	rs147346874	5	7296723	Associado com modificações no padrão alimentar	ADCY2
16	rs139878170	6	127020869	Associado com modificações no padrão alimentar	CENPW, RSPO3, RNF146
17	rs75038630	11	131758328	Associado com modificações no padrão alimentar	NTM
18	rs74902201	17	64711563	Associado com modificações no padrão alimentar	PRKCA
19	rs4937665	11	131864890	Adição alimentar	NTM
20	rs6277	11	113412737	Não reportado	DRD2
21	<b>rs12364283</b>	<b>11</b>	<b>113476233</b>	<b>Não reportado</b>	<b>DRD2</b>
22	rs4680	22	19963748	Não reportado	COMT
23	rs3856806	3	12434058	DM2	PPARG
24	rs7903146	10	112998590	Influencia no risco de desenvolver DM2	TCF7L2
25	rs1801282	3	12351626	DM2, obesidade	PPARG
26	rs662799	11	116792991	Metabolismo de Triglicerídeos	APOA5

Dentre os parâmetros metabólicos analisados, destacamos: hormônios, apolipoproteínas, dados de pressão arterial e medidas corporais como peso e altura.

Os grupos foram divididos de acordo com a ausência ou presença do SNP (em homo ou heterozigose).

## 5.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram submetidos a quatro testes (Anderson-Darling, D'Agostino & Pearson, Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov) para avaliar se sua distribuição era normal ou não. Os resultados que passavam nos quatro testes, ou seja, eram dados paramétricos, foram avaliados através do teste t de Student. Os dados não paramétricos foram avaliados pelo teste de Mann-Whitney. Um valor de  $p < 0.05$  foi considerado significativo e o tamanho do efeito foi reportado através do valor de D de Cohen.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

A busca inicial resultou em 278 indivíduos com dados de GWAS, sendo 49,5% do sexo masculino. Considerando a distribuição dos indivíduos em relação às suas características genéticas, 14 indivíduos tinham apenas o alelo de proteção (rs12364263) para o gene DRD2, 147 indivíduos tinham apenas o alelo de proteção (rs215614) para o gene PDE1C, 30 manifestavam os dois polimorfismos e 87 pessoas não apresentavam nenhum dos dois SNPs (Figura 4A). A maior prevalência de idade foi entre 70 e 80 anos (Figura 4B). Cerca de metade da amostra (41%) apresentou sobrepeso; 37% apresentou peso adequado; 20,1% apresentou obesidade e 1,79% apresentou baixo peso (Figura 4C).

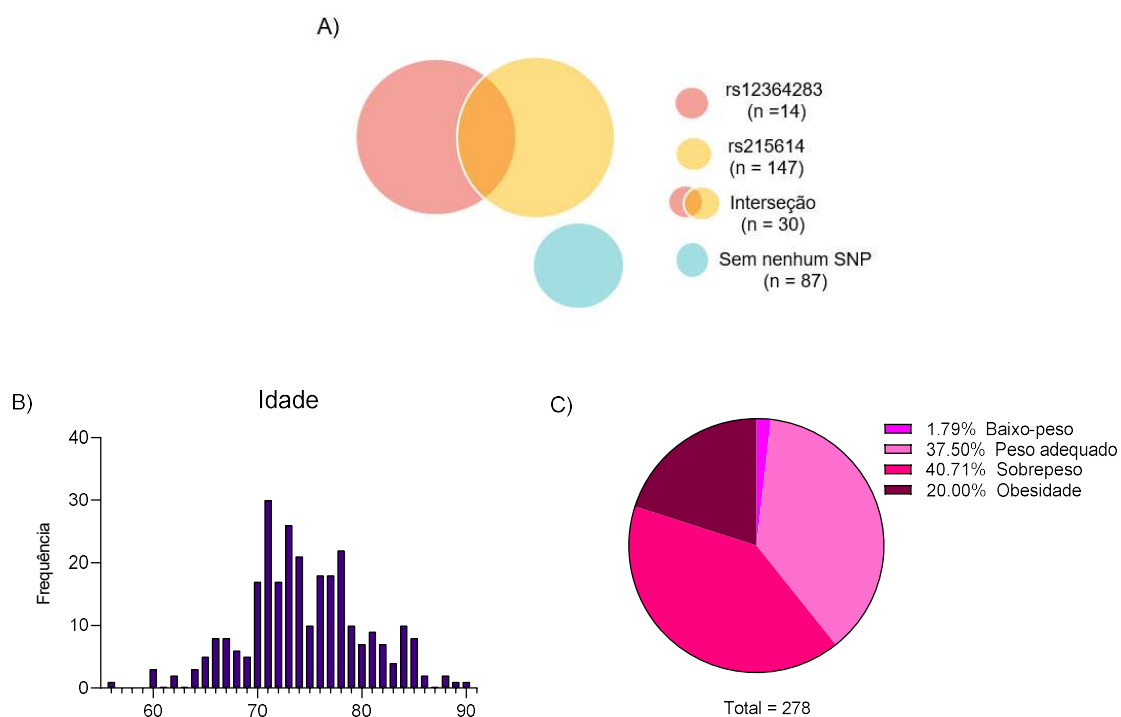


Figura 4 A) Distribuição dos dois SNPs entre os indivíduos do banco de dados B) Frequência de idade dos indivíduos C) Distribuição da classificação do IMC. Fonte: a autora.

## 6.2 SNP rs215614

O SNP rs215614 relaciona-se ao gene PDE1C, que codifica uma enzima que pertence à família da fosfodiesterase de AMPc e GMPc, gerando AMP e GMP. Também conhecida como calmodulina, ela está presente em todas as células eucarióticas, nas quais constitui cerca de 1% do total da massa proteica (ALBERTS et al., 2017). A calmodulina funciona como um receptor intracelular, mediando muitos processos regulados pelo cálcio (ALBERTS et al., 2017).

A presença do SNP, seja em homo ou heterozigose, demonstrou contribuir significativamente para a redução do IMC (Figura 5A) e para a redução dos níveis de proteína C reativa (PCR) (Figura 5B). O IMC, apesar de suas limitações, é um parâmetro ainda utilizado para avaliar composição corporal e principalmente utilizado em idosos (JOSÉ et al., 2019). No entanto, sempre é necessário comparar com outras medidas, como, por exemplo, circunferência de panturrilha e de cintura, a fim de entender o real estado de saúde do idoso, visto que a redução na estatura é comum nesta população (JOSÉ et al., 2019). Dessa forma, os dados obtidos de IMC não refletem benefício irrestrito para a população que tem uma redução deste parâmetro,



justamente por não conhecermos outros parâmetros para a comparação, mas podemos estabelecer algumas associações mesmo assim. Para ratificar o cuidado que deve se ter com IMC baixo para idosos, foi demonstrado a redução na mortalidade entre idosos na faixa de sobrepeso (IMC 25-29,9 como definido pela OMS) (AIZEN; WEISS, 1999). Apesar destas evidências, o idoso sempre deve ser avaliado em mais de um parâmetro e o conhecimento de patologias associadas e do estilo de vida é de suma importância. Nesse trabalho utilizamos a classificação para o IMC de idosos da Organização Mundial da Saúde (HURRIA; COHEN; EXTERMANN, 2010).

Para esses dados, encontramos um tamanho de efeito de 0,23, o que representa um efeito pequeno. Um tamanho de efeito pequeno não é surpreendente considerando que o IMC pode ser modulado por diversos fatores, inclusive alguns não presentes para avaliação no ADNI, como informações sobre os hábitos alimentares dos indivíduos. Ainda assim, esses dados podem indicar uma contribuição importante do efeito genético desse SNP sobre a redução de um importante parâmetro metabólico como o IMC. Como não há relatos muito detalhados na literatura do efeito que essa alteração genética exerce sobre o peso do indivíduo, aqui relatamos um potencial efeito protetor, considerando adicionalmente o potencial efeito desse SNP em um parâmetro inflamatório, conforme demonstrado a seguir.

A PCR é um marcador periférico de inflamação e se associa com diversas condições patológicas desde infecções até a própria SM. Estudos demonstram que, no envelhecimento, ela não é apenas um marcador de inflamação, mas também está associado a doenças como diabetes mellitus tipo 2, doença renal crônica e até mesmo ao declínio cognitivo (SONG et al., 2011; TANG et al., 2017). Assim, a redução de PCR em indivíduos que tenham o polimorfismo relacionado à proteína fosfodiesterase de AMPc e GMPc pode informar um possível mecanismo de proteção no envelhecimento relacionado à função dessa proteína modulando a resposta inflamatória. No caso da PCR, observamos um tamanho de efeito de 0.59, o que é considerado um efeito moderado e pode significar uma contribuição mais expressiva do polimorfismo genético associado ao gene PDE1C e a resposta inflamatória circulante. De fato, estudos recentes demonstraram que alterações na atividade de fosfodiesterases 1A e 1C podem contribuir para aumento de risco cardiovascular associado ao envelhecimento por modularem os níveis de óxido nítrico (BAUTISTA NIÑO et al., 2015; YAN, 2015). Os estudos disponíveis até o momento não investigaram parâmetros inflamatórios mais a fundo, o que esclareceria essa questão.

A presença desse SNP, adicionalmente, demonstrou promover uma tendência à redução da pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica, entretanto não atingiu significância estatística (Figura 5C). Sabe-se que a fosfodiesterase 1A apresenta influência na modulação da pressão arterial e, aqui, trazemos uma tendência à possível associação da fosfodiesterase 1C com esse parâmetro (BAUTISTA NIÑO et al., 2015). Estudos que investiguem esses parâmetros de maneira mais conclusiva são necessários para esclarecer a real contribuição da fosfodiesterase 1C na pressão arterial, inflamação e outras medidas.

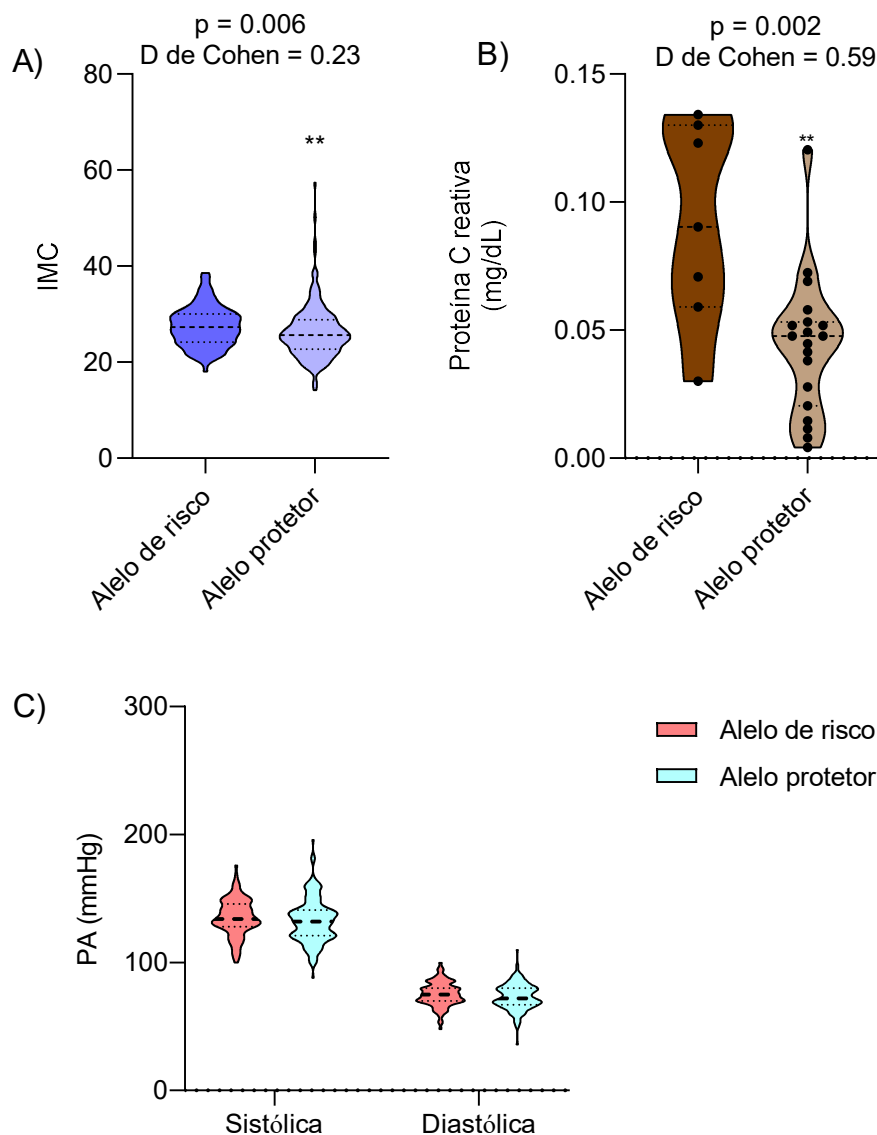


Figura 5 Medida de parâmetros metabólicos em portadores do SNP rs215614 (A) índice de massa corporal (IMC) (n = 278), (B) proteína C reativa (PCR) (n=26) (C) Pressão artéria sistólica (p = 0.08) e diastólica (p=0.08) (n = 278), \*\*p<0,01, teste de Mann-Whitney para IMC e teste t de student para PCR. Fonte: a autora.

### 6.3 SNP rs12364283

O SNP rs12364283 está presente no gene que codifica o receptor de dopamina do subtipo D2 (DRD2), um receptor acoplado à proteína G que inibe a atividade de adenilil-ciclase (GOLAN; TASHJIAN; ARMSTRONG, 2009). Aqui demonstramos que a presença do SNP seja em homo ou heterozigose está associada a níveis reduzidos de cortisol circulantes (Figura 6A) e à redução na pressão arterial sistólica (Figura 6B).

O cortisol é um hormônio catabólico produzido pelo córtex da glândula suprarrenal (ALBERTS et al., 2017) que desempenha inúmeras funções metabólicas vitais. Os efeitos do cortisol podem ser periféricos ou centrais, sinalizando mobilização de reserva energética, por exemplo. Já foi demonstrado que o cortisol em altas doses no sangue pode alterar humor, apetite, sono e cognição (OUANES; POPP, 2019). Periféricamente, este hormônio pode potencializar um efeito comum no envelhecimento que é a sarcopenia, ou seja, perda muscular (CRUZ-JENTOFT et al., 2010). O exame para a mensuração do cortisol deve considerar o horário da coleta, visto que o cortisol é um hormônio que respeita o ciclo circadiano. Nesse sentido, sua liberação é maior pela manhã (ALBERTS et al., 2017). Os pontos de corte para o cortisol são: matutino (entre 7 e 9 horas): de 5,3 a 22,5 µg/dL; vespertino (entre 15 e 17 horas): de 3,4 a 16,8 µg/dL. Nesse estudo, identificamos que o cortisol está significativamente reduzido nos indivíduos que apresentam o alelo protetor, em relação aos indivíduos que apresentam a variante de referência, com tamanho de efeito de 0,47, considerado um efeito moderado.

Assim, nosso dado corrobora achados da literatura que relacionam o cortisol com sinalização dopaminérgica, sendo um importante elemento do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (BOSCHETTI et al., 2010). Ressaltamos que os indivíduos portadores do alelo de risco não necessariamente apresentavam níveis suprafisiológicos de cortisol, entretanto, considerando todas as alterações metabólicas no envelhecimento, é desejável manter fatores circulantes que sinalizam estresse e podem modular funções fisiológicas favorecendo sarcopenia em níveis baixos, conforme demonstramos na população que apresenta o alelo protetor.

A pressão arterial sistólica também se mostrou alterada na presença do alelo protetor. Esse parâmetro é a medida máxima de pressão atingida durante o ciclo cardíaco. Os valores normais de pressão arterial sistólica e diastólica são 120 mmHg e 80 mmHg, respectivamente (MALACHIAS et al., 2016). Uma determinada população

idosa que apresente valores de pressão acima da normalidade, como de 140 / 90 mmHg (considerado estágio I da hipertensão) (MALACHIAS et al., 2016), são mais propícios a eventos cardiovasculares e problemas renais (SINGH; NGUYEN; DHAMOON, 2019). Nossa análise demonstrou que a pressão arterial sistólica dos indivíduos portadores do SNP rs12364283 encontrava-se significativamente reduzida em relação aos não-portadores, com um tamanho de efeito de 0,29, o que representa um efeito pequeno. Considerando que diversos fatores contribuem para a regulação da pressão arterial, não é surpresa encontrarmos um efeito pequeno nesse caso, entretanto, ressaltamos que esse conhecimento pode servir de base para mais estudos que visem identificar a contribuição dos receptores dopaminérgicos em parâmetros de cardiovasculares.

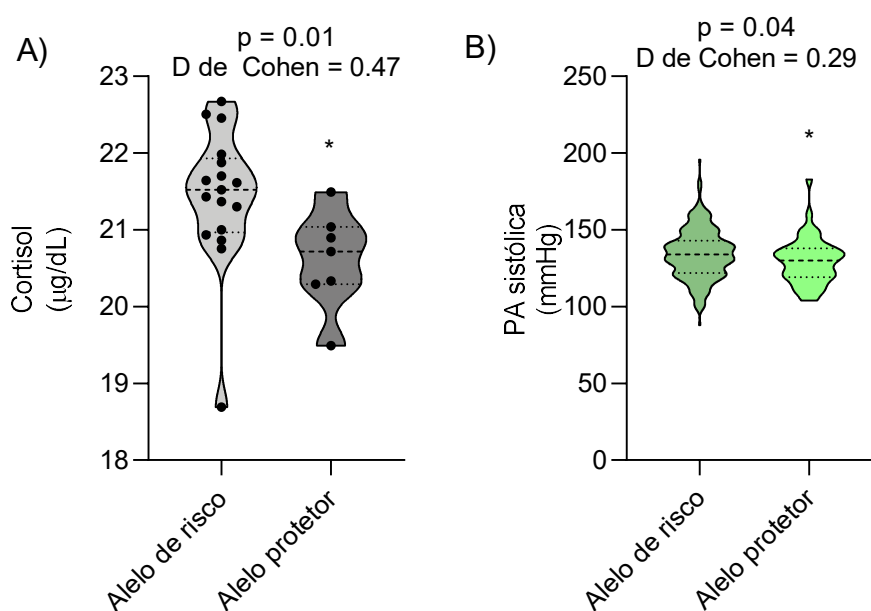


Figura 6 Medida de parâmetros metabólicos em portadores do SNP rs 12364283 (A) níveis de cortisol ( $\mu\text{g/dL}$ ,  $n = 24$ ), (B) pressão arterial (PA) sistólica (mmHG,  $n=278$ ), \*  $p<0,05$ , teste de Mann-Whitney. Fonte: a autora.

Com o objetivo de verificar se a presença de ambos SNPs aqui descritos apresentava um efeito sinérgico protetor nos parâmetros analisados, realizamos análises paralelas comparando indivíduos portadores de ambos alelos protetores em relação aos portadores de apenas um dos SNP (rs 12364283 ou rs215614 isoladamente), em um esquema de classificação conforme demonstrado na Figura

4A. Não observamos diferenças entre os grupos, demonstrando que, a princípio, não há interação entre os dois polimorfismos promovendo melhoras metabólicas.

## **7 CONCLUSÃO**

Aqui demonstramos a possível interferência de parâmetros genéticos em parâmetros metabólicos e fenótipo. As limitações do estudo incluem o não conhecimento do estilo de vida dos indivíduos, como hábitos alimentares e de atividade física, por exemplo.

Os resultados aqui apresentados não podem ser atribuídos exclusivamente à presença dos SNPs nos indivíduos, porém não podemos excluir a hipótese que essas variantes genéticas podem ser um fator de proteção contra obesidade, hipertensão e SM no envelhecimento, devido a seus efeitos em parâmetros inflamatórios, hormonais e medidas corporais. A realização de análises mais específicas e em uma amostra melhor controlada pode contribuir para a elucidação da influência dessas e de outras variantes genéticas em parâmetros metabólicos de populações idosas.

## REFERÊNCIAS

- ABESO. **Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica**. [s.l.] Diretrizes Brasileiras de Obesidade, 2016.
- ACUÑA, K.; CRUZ, T. Avaliação do estado nutricional de adultos e idosos e situação nutricional da população brasileira. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, n. 3, p. 345–361, 2004.
- AIZEN, E.; WEISS, Z. Obesity in the elderly. **Harefuah**, v. 137, n. 10, p. 491–494, 1999.
- ALBERTS, B. et al. **Analisando células, moléculas e sistemas**. [s.l: s.n.].
- ALVES, E. J. D. Envelhecimento populacional no Brasil e no mundo. Novas projeções da ONU. **Revista Longevidade**, p. 5–9, 2019.
- ANVISA. **Guia Alimentar para a População Brasileira Guia Alimentar para a População Brasileira**. [s.l: s.n.]. v. 2
- BAUTISTA NIÑO, P. K. et al. Phosphodiesterase 1 regulation is a key mechanism in vascular aging. **Clinical Science**, v. 129, n. 12, p. 1061–1075, 2015.
- BEZERRA, F. C. et al. Estudos sobre Envelhecimento no Brasil: Revisão Bibliográfica Studies on Aging in Brazil: Literature Review. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 15, n. 1, p. 155–167, 2012.
- BOSCHETTI, M. et al. Role of dopamine receptors in normal and tumoral pituitary corticotropic cells and adrenal cells. **Neuroendocrinology**, v. 92, n. SUPPL. 1, p. 17–22, 2010.
- BRASIL, M. **Alimentação Saudável para a pessoa idosa: um manual para profissionais de saúde**. [s.l: s.n.].
- BRASIL, M. **Vigitel Brasil 2019**. [s.l: s.n.].
- CHOOI, Y. C.; DING, C.; MAGKOS, F. The epidemiology of obesity. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 92, p. 6–10, 2019.
- CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412–423, 2010.
- DOMINGUEZ, L. J.; BARBAGALLO, M. The biology of the metabolic syndrome and aging. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 19, n. 1, p. 5–11, 2016.
- EDQVIST, J. et al. BMI, mortality, and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes:

Findings against an obesity paradox. **Diabetes Care**, v. 42, n. 7, p. 1297–1304, 2019.  
FERREIRA, A. P. DE S.; SZWARCOWALD, C. L.; DAMACENA, G. N. Prevalência e fatores associados da obesidade na população brasileira: estudo com dados aferidos da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. e190024, 1 abr. 2019.

GOLAN, D. E.; TASHJIAN, A. H.; ARMSTRONG, A. W. Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. **Guanabara Koogan**, p. 166–185, 2009.

GREWAL, T.; ENRICH, C.; RENTERO, C. Annexins in Adipose Tissue : Novel Players in Obesity. 2019.

HURRIA, A.; COHEN, H. J.; EXTERMANN, M. **WHO Journal of Geriatric Oncology**, 2010. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879406810000068>>

JIAN YANG, SANG HONG LEE, MICHAEL E. GODDARD, AND P. M. V. Genome-Wide Complex Trait Analysis (GCTA): Methods, Data Analyses, and Interpretations. **Methods in Molecular Biology**, v. 1019, n. m, p. 437–447, 2013.

JOSÉ, T. et al. Diretriz braspen de terapia nutricional no envelhecimento. v. 34, n. Supl 3, p. 2–58, 2019.

LÓPEZ-OTÍN, C. et al. The hallmarks of aging. **Cell**, v. 153, n. 6, p. 1194, 2013.

MALACHIAS, M. et al. Capítulo 14 – Crise Hipertensiva. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, 2016.

NEUMANN, B. et al. Associação entre o estado nutricional e a prevalência de doenças crônicas não transmissíveis em idosos residentes no município de Roca Sales-RS. **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, v. 11, n. 2, p. 166–177, 2015.

OUANES, S.; POPP, J. High Cortisol and the Risk of Dementia and Alzheimer’s Disease: A Review of the Literature. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 11, 2019.

PARTRIDGE, L.; DEELEN, J.; SLAGBOOM, P. E. Facing up to the global challenges of ageing. **Nature**, v. 561, n. 7721, p. 45–56, 2018.

SINGH, J. N.; NGUYEN, T.; DHAMOON, A. S. Physiology, Blood Pressure Age Related Changes. **StatPearls**, n. January, p. 0–4, 2019.

SONG, I. U. et al. Association between high-sensitivity C-reactive protein and risk of early idiopathic Parkinson’s disease. **Neurological Sciences**, v. 32, n. 1, p. 31–34, 2011.

SUN, X.; LUQUET, S.; SMALL, D. M. DRD2: Bridging the Genome and Ingestive

Behavior. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 21, n. 5, p. 372–384, 2017.

TAM, V. et al. Benefits and limitations of genome-wide association studies. **Nature Reviews Genetics**, v. 20, n. 8, p. 467–484, 2019.

TANG, Y. et al. C-reactive protein and ageing. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 44, n. March, p. 9–14, 2017.

TAVARES, E. L. et al. Avaliação nutricional de idosos: desafios da atualidade. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 18, n. 3, p. 643–650, 2015.

VERAS, R. P. Estratégias para o enfrentamento das doenças crônicas: um modelo em que todos ganham Estratégias para o enfrentamento das doenças crônicas: um modelo em que todos ganham Strategies for coping with chronic diseases: a model where everyone wins. **Bras. Geriatria E Gerontologia Bras. Geriatr. Gerontol.**, v. 8, n. 144, p. 779–786, 2011.

WAHL, D. et al. Aging, lifestyle and dementia. **Neurobiology of Disease**, v. 130, n. May, p. 104481, 2019.

XAVIER, H. et al. V Brazilian Guidelines of dyslipidemias prevention of atherosclerosis. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 1–22, 2013.

YAN, C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase 1 and vascular aging. **Clinical Science**, v. 129, n. 12, p. 1077–1081, 2015.