



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS



Luana Lemos Leão

**MECANISMOS MOLECULARES ASSOCIADOS AO DECLÍNIO COGNITIVO,
EXERCÍCIO FÍSICO, ESTADO NUTRICIONAL E DESEMPENHO FUNCIONAL DE
IDOSOS**

Montes Claros - Minas Gerais

2023

Luana Lemos Leão

**Mecanismos moleculares associados ao declínio cognitivo, exercício físico,
estado nutricional e desempenho funcional de idosos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências em Saúde (PPGCS) da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), como parte das exigências para a obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Mecanismos e aspectos clínicos das doenças

Linha de pesquisa: Clínica, Diagnóstico e Terapêutica das Doenças

Orientador: Renato Sobral Monteiro-Junior

Coorientador: Knut Engedal

Montes Claros - Minas Gerais

2022



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS



Reitor: Dr. Wagner de Paulo Santiago

Vice-reitor: Prof. Dr. Dalton Caldeira Rocha

Pró-reitora de Pesquisa: Prof^a. Dr^a. Maria Das Dores Magalhães Veloso

Coordenadoria de Acompanhamento de Projetos: Prof. Dr. Otávio Cardoso Filho

Coordenadoria de Iniciação Científica: Prof. Dr. Sônia Ribeiro Arrudas

Coordenadoria de Inovação Tecnológica: Prof^a. Dr^a. Sara Gonçalves Antunes

Pró-reitor de Pós-graduação: Prof. Dr. Otávio Cardoso Filho

Coordenadoria de Pós-graduação *lato sensu*: Prof. Dr. Cristiano Leonardo de Oliveira Dias

Coordenadoria de Pós-graduação *stricto sensu*: Prof. Dr. Diego Dias Araújo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenadora: Prof^a. Dr^a. Cristina Andrade Sampaio

L437m Leão, Luana Lemos.
Mecanismos moleculares associados ao declínio cognitivo, exercício físico, estado nutricional e desempenho funcional de idosos [manuscrito] / Luana Lemos Leão – Montes Claros (MG), 2023.
96 f. : il.

Bibliografia: f. 69-94.
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde /PPGCS, 2023.

Orientador: Prof. Dr. Renato Sobral Monteiro Junior.
Coorientador: Prof. Dr. Knut Engedal.

1. Idosos – Saúde e higiene. 2. Alzheimer, Doença de. 3. Hiperglicemia. 4. Homocisteína. 5. Exercícios físicos para idosos. I. Monteiro Junior, Renato Sobral. II. Engedal, Knut. III. Universidade Estadual de Montes Claros. IV. Título.

Anexo nº F.A. TESE Luana Lemos Leao - Pr Renato/UNIMONTES/PRPG/PPGCS/2023

PROCESSO Nº 2310.01.0009648/2023-11

FOLHA DE APROVAÇÃO

Data da Defesa: 09/06/2023 - webconferência, via plataforma “Google Meet”

NOME DO(A) DISCENTE: LUANA LEMOS LEÃO

() Mestrado Acadêmico em Ciência Da Saúde

(x) Doutorado Acadêmico em Ciências Da Saúde

TÍTULO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (TCC):

"MECANISMOS MOLECULARES ASSOCIADOS AO DECLÍNIO COGNITIVO, EXERCÍCIO FÍSICO, ESTADO NUTRICIONAL E DESEMPENHO FUNCIONAL DE IDOSOS"

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Mecanismos e A. Clínicos das doenças

LINHA DE PESQUISA: Clínica, Diagnóstico e Terapêutica das Doenças

BANCA (TITULARES)

Prof. Dr. Renato Sobral Monteiro Junior ORIENTADOR (participação à distância por videoconferência)

Prof. Dr. Alfredo Maurício Batista de Paula (participação à distância por videoconferência)

Prof.^a Dr.^a Lucineia de Pinho (participação à distância por videoconferência)

Prof. Dr. Ricardo Cardoso Cassilhas (participação à distância por videoconferência)

Prof.^a Dr.^a Camila Cristina Fonseca Bicalho (participação à distância por videoconferência)

BANCA (SUPLENTES)

Prof. Dr. Henrique Nunes Pereira Oliva

Prof. Dr. Paulo de Tarso Maciel Pinheiro

A análise realizada pelos membros examinadores da presente defesa pública de TCC teve como resultado parecer de:

APROVAÇÃO

REPROVAÇÃO



Documento assinado eletronicamente por **Renato Sobral Monteiro Junior, Professor de Educação Superior**, em 13/06/2023, às 11:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alfredo Mauricio Batista De Paula, Professor(a)**, em 14/06/2023, às 10:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Cardoso Cassilhas, Usuário Externo**, em 14/06/2023, às 15:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **camila cristina fonseca bicalho, Usuário Externo**, em 14/06/2023, às 16:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucinéia de Pinho, Professor(a)**, em 17/06/2023, às 17:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **66360407** e o código CRC **8FEE7383**.

AGRADECIMENTOS

Durante o período do meu doutorado, várias pessoas fizeram parte desta minha trajetória. Me ensinaram, me confortaram e me apoiaram. Então, nada mais justo do que lembrá-las aqui no produto final dessa minha etapa.

Início os agradecimentos por meus pais, que sempre me ressaltaram a importância da educação. Sempre me proveram com todo o necessário para que eu seguisse meus sonhos. Muito obrigada pelo apoio incondicional. Agradeço também a minha vó Lia, dindinha, padrinho e Amanda, pela paciência e por sempre me receberem de braços abertos. Agradeço o suporte e a torcida. Tenho muita sorte de ter vocês. Agradeço também meus gatiquinhos Jonn Jonzz e Kattylleny, pelas boas doses de ocitocina e serotonina (e às vezes cortisol) que me proporcionam e que fazem meus dias muito mais engraçados e leves.

Ao meu orientador, Dr. Renato Sobral, minha eterna gratidão. Felizmente, tive muita sorte de ter você como orientador. Você foi excelente. Dedicado, inteligente e muito presente. Excepcionalmente solícito e muito generoso com todos os orientandos. Sempre esteve disposto e disponível. Me apoiou muito e ainda apoia meus planos. Muito obrigada por ter sido tão compreensivo e por todo o suporte. Nunca vou me esquecer. Você é um exemplo de orientador.

Aos meus coorientadores noruegueses, Dr. Knut, Dra. Gro e Kari, muito obrigada pelos ensinamentos e pela paciência. Mesmo sendo referência mundial em pesquisa sobre a demência, sempre foram muito humildes e disponíveis. Vocês fizeram toda a diferença durante meu intercâmbio e minha formação. Minha gratidão se estende também a todos os demais funcionários do Aging and Health que tive a honra de conhecer.

Agradeço à professora Dra. Lucineia de Pinho por ter me apresentado à pesquisa e aos demais professores e profissionais que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação até aqui. Fui sortuda o suficiente para ter tido professores memoráveis desde sempre. Guardo lembranças muito carinhosas de vários professores que tiveram grande influência na minha formação. Sem vocês esse doutorado não seria possível. Menção honrosa aos professores do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PPGCS pela excelência. Agradeço também aos

professores que compuseram a banca. Obrigada pela disponibilidade, comprometimento e colaboração.

Às minhas amigas de longuíssima data Amanda e Dani, que aguentaram meu caos, minhas lágrimas, os longos áudios reclamando ou contando histórias descabidas, porém reais, obrigada pela sinceridade e por estarem sempre comigo mesmo quando estou fisicamente longe. Obrigada por tudo mesmo e não desistam de mim, rs.

Aos amigos do Apocalipse, Éric e Amanda, vocês são perfeitos. Com vocês só tive bons momentos. Sempre leves e animados, vocês são ouro! Laís, você é um cristal perfeito com os melhores conselhos. Apocalipse, obrigada pelo suporte e por acreditarem tanto no meu potencial. Nayra, obrigada pelo apoio e pelas nossas trocas durante esses quase 20 anos que nos conhecemos. Você é puro sucesso e trabalhar com você é sempre ótimo. Amigos, embora não citados todos aqui, obrigada pelo suporte de sempre, por estarem comigo e por compartilharem do meu senso de humor duvidoso, eu amo vocês.

Aos integrantes do meu grupo de pesquisa GENESES, obrigada pela partilha e apoio. Agradeço também à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelas bolsas de estudos a mim concedidas, que me permitiram fazer o intercâmbio e me dedicar aos meus estudos durante esses anos.

Por fim, mas não menos importante, um agradecimento especial à Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes e ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde – PPGCS. Sou e serei eternamente grata à universidade pública por me proporcionar tantas possibilidades. Obrigada.

*I know your path has been tried and so
It may seem like the way to go.
Me, I'd rather be found
Trying something new.
And the bottom line
In all of this seems to say
There's no right and no wrong way.
Sorry if I don't feel like
Living the way you do.*

Bryan Holland

RESUMO

O declínio cognitivo em idosos pode estar associado ao estresse oxidativo e inflamação crônica. Além disso, um estado nutricional inadequado pode contribuir para o declínio cognitivo e desempenho funcional prejudicado nesses indivíduos. No entanto, o exercício físico pode melhorar funções cognitivas e o desempenho funcional dessa população. Essa tese teve como objetivo analisar os mecanismos moleculares associados ao comprometimento cognitivo, suas relações com o exercício físico e a associação do estado nutricional com o estado funcional de idosos. O trabalho se desenvolveu em três etapas, originando três produtos. Na primeira etapa, por meio de uma análise *in silico* nas bases *GeneCards* e *String*, foram mostrados os mecanismos de transporte de glicose e sua influência na função cognitiva de idosos, incluindo uma hipótese de como as interações da rede de genes relacionados à hiperglicemia periférica pode levar à regulação negativa dos transportadores de glicose no cérebro, especialmente pela alteração na expressão do gene SLC2A1 (relacionado ao GLUT-1), e suas possíveis consequências em função do polimorfismo da pró-granulina e alterações da hexoquinase. Na segunda etapa, também foi realizada uma análise *in silico* nas bases *GeneCards* e *String*, com o propósito de elucidar mecanismos moleculares pelo qual o exercício poderia reduzir o risco de complicações neurobiológicas decorrentes da hiperhomocisteinemia e, conseqüentemente, da doença de Alzheimer. A Hcy reduz a síntese e a bioatividade de óxido nítrico (ON) pelas células endoteliais, aumentando o estresse oxidativo e reação inflamatória. O exercício físico, por sua vez, estimula a liberação de ON pelas células endoteliais e musculares esqueléticas, contribuindo para a regulação da pressão arterial e prevenção da disfunção celular endotelial. Por fim, na terceira etapa, utilizando o Mini Nutritional Assessment, Índice Barthel e o Índice de Comorbidade de Charlson, foram analisadas as associações entre o estado nutricional, estado funcional, as comorbidades, idade e sexo em idosos que receberam atendimento domiciliar de enfermagem na Noruega utilizando a análise de caminhos. O principal achado deste estudo é que o estado funcional dos participantes estava diretamente associado com o estado nutricional ($\beta = 0,32$; $p < 0,001$) e as comorbidades estavam indiretamente associadas com estado nutricional ($\beta = -0,07$; $p < 0,017$). Os resultados deste estudo mostram a relação entre estado nutricional, capacidade funcional e comorbidades em idosos. Tais informações podem ser usadas para o monitoramento

da saúde e funcionalidade da pessoa idosa, assim como para desenvolver intervenções específicas direcionadas a cada um desses desfechos, de forma mais eficaz para melhorar a qualidade de vida desses indivíduos.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Hiperglicemia; Homocisteína; Idosos; Exercício.

ABSTRACT

Cognitive decline in older adults may be associated with oxidative stress and chronic inflammation. In addition, inadequate nutritional status may contribute to cognitive decline and impaired functional performance in these individuals. However, exercise can improve cognitive functions and functional performance in this population. This thesis aimed to analyze the molecular mechanisms associated with cognitive impairment, their relationship with physical exercise, and the association of nutritional status with the functional status of older adults. The work was developed in three stages, resulting in three different products. In the first stage, through an *in silico* analysis using GeneCards and String databases, the mechanisms of glucose transport and their influence on the cognitive function of the older adults were demonstrated, including a hypothesis on how the interactions of the gene network related to peripheral hyperglycemia can lead to negative regulation of glucose transporters in the brain, especially through alterations in the expression of the SLC2A1 gene (related to GLUT-1), and their possible consequences due to progranulin polymorphism and hexokinase alterations. In the second stage, an *in silico* analysis was also performed using GeneCards and String databases, aiming to elucidate the molecular mechanisms by which exercise could reduce the risk of neurobiological complications resulting from hyperhomocysteinemia and consequently, Alzheimer's disease. Homocysteine reduces the synthesis and bioactivity of nitric oxide (NO) by endothelial cells, increasing oxidative stress and inflammatory reaction. Exercise, on the other hand, stimulates the release of NO by endothelial and skeletal muscle cells, contributing to the regulation of blood pressure and prevention of endothelial cell dysfunction. Finally, in the third stage, using the Mini Nutritional Assessment, Barthel Index, and Charlson Comorbidity Index, the associations between nutritional status, functional status, comorbidities, age, and gender were analyzed in older individuals who received home nursing care in Norway using path analysis. The main finding of this study is that the participants' functional status was directly associated with nutritional status ($\beta = 0.32$; $p < 0.001$), and comorbidities were indirectly associated with nutritional status ($\beta = -0.07$; $p < 0.017$). The results of this study demonstrate the relationship between nutritional status, functional capacity, and comorbidities in older adults. Such information can be used to monitor the health and functionality of older individuals, as

well as to develop specific interventions targeting each of these outcomes more effectively to improve the quality of life of these individuals.

Keywords: Alzheimer's disease; Hyperglycemia; Homocysteine; Elderly; Exercise

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Papel das proteases no envelhecimento.....	22
Figura 2 - O papel do envelhecimento nas doenças crônicas.....	23
Figura 3 - Inflammaging e doenças crônicas associadas à idade.....	24
Figura 4 - Complicações agudas e crônicas do DM2.....	27
Figura 5 - Mecanismos patológicos associados ao diabetes que podem estar relacionados à DA.....	31
Figura 6 - Ciclo metabólico da homocisteína.....	33
Figura 7- Desnutrição em idosos.....	37
Figura 8 - Fluxograma geral da metodologia utilizada nos produtos 1 e 2.....	41
Figura 9 - Modelo teórico das inter-relações dos fatores que influenciam o estado nutricional (escore MNA)	47
Figura 10 - Rede de genes encontrada no String. A ligação direta entre os genes GRN, HK3, HK2 e SLC2A1 é mostrada.....	49
Figura 11 - Rede específica entre genes relacionados ao GLUT-1 encontrados no String.....	50
Figura 12 - Rede de genes encontrada em String. As conexões entre os genes CBS (ENSG00000160200), MTR, MTHFR, NOS3, APOE, MAPT e APP são mostradas.....	51
Figura 13 - Representação esquemática dos efeitos do exercício sobre os níveis de Hcy e sua influência no risco de desenvolver DA.....	52
Figura 14 - Modelo ajustado mostrando as associações significativas entre as variáveis.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sexo, Anos de estudo, Estado civil e Comorbidades dos participantes.....	53
Tabela 2 - Características dos participantes por faixa etária.....	54
Tabela 3 - Estado nutricional dos participantes por idade segundo sexo e estado civil.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

β A	Proteína Beta-amilóide
AGE	<i>Advanced glycation end products</i>
AGL	Ácidos graxos livres
APOE	<i>Apolipoprotein E</i>
APP	<i>Amyloid Precursor Protein</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
AVD	Atividades de Vida Diária
BBB	<i>Brain Blood Barrier</i>
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
BHE	Barreira hematoencefálica
CASCADE	<i>Capturing Acute and Social Care in Dependent Elders</i>
CBS	<i>Cystathionine Beta-Synthase</i>
COX-2	<i>Prostaglandin-endoperoxide synthase 2</i>
DA	Doença de Alzheimer
DAC	Doença arterial coronariana
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DP	Doença de Parkinson
EF	Exercício Físico
EGF	<i>Endothelial Growth Factor</i>
GCK	<i>Glucokinase</i>
GLUT-1	<i>Glucose transporter 1</i>
GLUT-2	<i>Glucose transporter 2</i>
GLUT-4	<i>Glucose transporter 4</i>
GPT	<i>Glutamate-pyruvate transaminase</i>
GPx	<i>Glutathione peroxidase</i>
GRN	<i>Granulin</i>
Hcy	Homocisteína
HHcy	Hiperhomocisteinemia

HK1	<i>Hexokinase 1</i>
HK2	<i>Hexokinase 2</i>
HK3	<i>Hexokinase 3</i>
IB	Índice Barthel
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICC	Índice de Comorbidade Charlson
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>
IL-6	<i>Interleukin 6</i>
INS	Insulina
MAPT	<i>Microtubule-Associated Protein Tau</i>
MNA	<i>Mini Nutritional Assessment</i>
mRNA	<i>Messenger RNA</i>
MTHF	<i>N-5-Methyl-Tetrahydrofolate</i>
MTHFR	<i>Methylenetetrahydrofolate Reductase</i>
MTR	<i>5-Methyltetrahydrofolate-Homocysteine Methyltransferase</i>
NADPH	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NO	<i>Nitric Oxide</i>
NOS	<i>Nitric Oxide Synthase</i>
NOS3	<i>Nitric Oxide Synthase 3</i>
PFKL	<i>Phosphofructokinase-liver</i>
PFKM	<i>Phosphofructokinase-muscle</i>
PFKP	<i>Phosphofructokinase- Platelet</i>
PGC-1 α	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Coactivator 1 alpha</i>
PGRN	<i>Progranulin</i>
PPAR γ	<i>Peroxisome proliferator- activated receptor gamma</i>
PPI	<i>Protein-protein interaction</i>
RI	Resistência à insulina
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
SAH	<i>S-Adenosyl homocysteine</i>

SAM	<i>S-adenosyl-L-methionine</i>
SGLTS	<i>Sodium-dependent glucose cotransporters</i>
SLC2A1	<i>Facilitated glucose transporter member 1</i>
SLC2A3	<i>Facilitated glucose transporter member 3</i>
SLC5	<i>Sodium-glucose transport proteins</i>
TAU	Proteína Tau
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1 Envelhecimento	21
2.2 Condições associadas ao envelhecimento	24
2.2.1 Doença de Alzheimer	25
2.2.2 Diabetes tipo 2	26
2.2.2.1 Diabetes e declínio cognitivo	29
2.2.3 Hiperhomocisteinemia	32
2.2.3.1 Homocisteína e declínio cognitivo	35
2.2.4 Desnutrição	36
2.2.4.1 Desnutrição e declínio cognitivo	38
2 OBJETIVOS	40
2.1 Objetivo geral	40
2.2 Objetivos específicos	40
3 MÉTODO	41
3.1 Etapa 1 (Estudo 1) – Análise <i>in silico</i> dos polimorfismos genéticos associados à hiperglicemia e declínio cognitivo	42
3.2 Etapa 2 (Estudo 2) - Análise <i>in silico</i> do papel da homocisteína e exercício físico na Doença de Alzheimer	43
3.3 Etapa 3 (Estudo 3) – Desnutrição e estado funcional em idosos	45
4 RESULTADOS	49
4.1 Etapa 1 – Análise <i>in silico</i> dos polimorfismos genéticos associados à hiperglicemia e declínio cognitivo	49
4.2 Etapa 2 - Análise <i>in silico</i> do papel da homocisteína e exercício físico na Doença de Alzheimer	51
4.3 Etapa 3 – Associação da desnutrição e estado funcional em idosos	53
5 DISCUSSÃO	57
5.1 Hiperglicemia e declínio cognitivo	57
5.2 Hiperhomocisteinemia e exercício físico na Doença de Alzheimer	60
5.3 Desnutrição e estado funcional em idosos	64
5.4 Aplicações práticas e limitações	66
6 CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS	69
ANEXOS	95

1 INTRODUÇÃO

O número e a proporção de idosos estão aumentando em todos os países do mundo (United Nations, 2019). Segundo a Organização Mundial da Saúde, havia um bilhão de pessoas com mais de 60 anos no mundo em 2020, e esse número deve dobrar em 2050 (World Health Organization, 2022). Segundo a Organização das Nações Unidas, em 2020, a população idosa representava 22% da população total nos países desenvolvidos (United Nations Department of Economic and Social Affairs, 2021). Na Noruega, país que ocupa a segunda posição no índice de desenvolvimento humano, por exemplo, em 2022, a população idosa com mais de 65 anos representava aproximadamente 16% da população total do país (Statistics Norway, 2022). No Brasil, segundo o IBGE, cerca de 10% da população tinha 65 anos ou mais em 2022, e estima-se que essa proporção alcance 22% em 2050 (IBGE, 2022).

Embora o processo de envelhecimento seja biológico, está associado a um risco progressivo de morbidade, mortalidade e doenças e condições fisicamente debilitantes, que impactam a realização de atividades de vida diária, como a sarcopenia, fragilidade, demência e desnutrição (Cruz-Jentoft et al., 2019; Gómez-Gómez & Zapico, 2019). Essas doenças relacionadas à idade raramente, ou nunca, ocorrem isoladamente (Boersma et al., 2020). Em vez disso, elas tendem a ocorrer em sincronia com multimorbidades, cuja frequência aumenta exponencialmente após os 70 anos (Khosla et al., 2020). A incapacidade e morbidade relacionadas à idade afetam negativamente a qualidade de vida e têm consequências graves para o indivíduo, para a família e para a sociedade, e além de estarem associadas a um risco aumentado de morte (Kritsilis et al., 2018).

O envelhecimento é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, de modo que a maioria dessas doenças geralmente ocorre em idosos (Kritsilis et al., 2018). Assim, considerando que a frequência de multimorbidades é maior em idosos, existem vários fatores de risco para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA), como hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia (HHcy), hipertensão arterial, aterosclerose, obesidade e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (Polidori et al., 2012).

Estudos epidemiológicos documentaram uma associação entre DM2 e um risco aumentado de declínio cognitivo em idosos (Zhang et al., 2017). Além disso, a resistência à insulina (RI) e a hiperinsulinemia têm sido associadas a características patológicas da DA, deposição de placas de proteína β -Amilóide (β A) e emaranhados neurofibrilares intracelulares formados pela proteína tau hiperfosforilada (Hardy & Selkoe, 2002). Foi sugerido que a RI e a hiperinsulinemia estão associadas ao aumento da secreção de β A e diminuição da depuração extracelular como resultado da diminuição da síntese da enzima degradadora de insulina (Rivera et al., 2005).

A concentração elevada de homocisteína (Hcy) no sangue também foi identificada como um fator de risco para o declínio cognitivo (Luzzi et al., 2022; Oulhaj et al., 2009). A Hcy elevada está associada a vários distúrbios neurodegenerativos, incluindo comprometimento cognitivo geral, comprometimento cognitivo leve e DA (Zuin et al., 2021). A HHcy é tóxica para células endoteliais vasculares e neurônios e, portanto, contribui para a atrofia cerebral e neurodegeneração (Mikkelsen et al., 2016).

Embora a idade e fatores genéticos não possam ser alterados, outros fatores de risco podem ser modificados a fim de reduzir os efeitos deletérios das doenças crônicas associadas ao envelhecimento (Alzheimer's Association, 2022). Exemplos desses fatores que podem impactar a progressão das doenças incluem o aumento do nível de exercício físico (EF) a redução do tabagismo, manter-se socialmente ativo, controle da pressão arterial e dieta equilibrada (Deslandes et al., 2009; García-Casares et al., 2021; Loy et al., 2014; Matta Mello Portugal et al., 2013; World Health Organization, 2017a).

A prática de EF tem sido ligada a um risco diminuído de declínio cognitivo e demências em diversos estudos longitudinais (Blondell et al., 2014; Fratiglioni et al., 2004; Parimon et al., 2014). O EF é considerado importante na prevenção e tratamento do DM2, por exemplo. Além do controle glicêmico, o exercício traz vários benefícios, incluindo redução da RI e melhora da capacidade aeróbica, força muscular, composição corporal e função endotelial (McGinley et al., 2015).

O EF também parece impactar os níveis de Hcy (Tankeu et al., 2021). Uma meta-análise mostrou que o treino de resistência reduz a concentração de Hcy no sangue (Deminice et al., 2016). Outro tratamento para o declínio cognitivo relacionado

à HHcy seria a suplementação de vitaminas do complexo B, que poderiam prevenir ou retardar o declínio cognitivo. Uma meta-análise recente mostrou que a suplementação do complexo B está associada a um declínio cognitivo mais lento, especialmente em populações que receberam intervenção precoce e de longo prazo (Wang et al., 2022). A nutrição adequada é, portanto, também um fator importante relacionado ao envelhecimento, uma vez que a desnutrição é comum em idosos e também está associada ao declínio cognitivo e à DA (Kishino et al., 2022; Kocatürk et al., 2022). As taxas de desnutrição são notavelmente altas em pacientes com demência, e pode ocorrer mesmo antes do aparecimento dos sintomas clássicos de demência. Além disso, é muito importante monitorar a desnutrição em pacientes com DA, porque a desnutrição não está associada apenas à progressão mais rápida da doença, mas também a outros problemas de saúde (Rullier et al., 2013).

Desta forma, torna-se necessário investigar os mecanismos da hiperglicemia, dos transportadores de glicose do tipo GLUT e sua relação com a função cognitiva. Além disso, é importante compreender o mecanismo pelo qual o EF pode reduzir o risco de complicações neurobiológicas causadas pela HHcy e consequentemente reduzir o risco de desenvolvimento da DA. E por fim, é importante investigar as associações entre o estado nutricional e o estado funcional em idosos, a fim de compreender como esses fatores influenciam a saúde e o bem-estar desses indivíduos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Envelhecimento

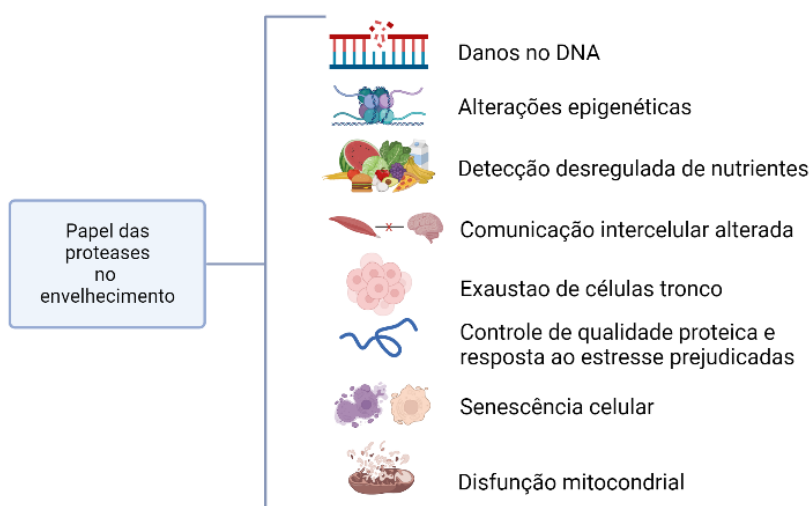
A população mundial está envelhecendo e todos os países do mundo estão experimentando um crescimento, tanto no tamanho da população, quanto na proporção de pessoas idosas (United Nations, 2019). Fatores ambientais, como mudanças no estilo de vida e melhorias na prestação de serviços de saúde, são os principais contribuintes para esse aumento na expectativa de vida dos idosos (Zhang et al., 2020). De acordo com a Organização Mundial de Saúde, em 2020 a população mundial com 60 anos ou mais era de um bilhão de indivíduos, com previsão de que esse número dobre em 2050. Não obstante, a população com 80 anos ou mais irá triplicar até 2050, alcançando 426 milhões de pessoas (World Health Organization, 2022). Em 2022, a população de idosos com mais de 65 anos na Noruega, um país de alto nível socioeconômico, correspondia a cerca de 16% da população total do país (Statistics Norway, 2022), enquanto no Brasil, considerado um dos países emergentes, em 2022 cerca de 10% da população tinha 65 anos ou mais e estima-se que em 2050 essa proporção será maior do que o dobro, chegando a 22% (IBGE, 2022).

O envelhecimento é um processo biológico definido como um declínio nas funções celulares ao longo do tempo, impactando no funcionamento do organismo (Kirkwood, 2005). Tal processo é causado por estressores celulares endógenos e exógenos, que reduzem a capacidade inata de recuperação celular. As alterações genéticas e na estrutura cromossômica, assim como alterações na homeostase proteica estão envolvidas nesse processo (Figura 1) (Di Micco et al., 2021).

Dentre essas alterações, destacam-se as mutações no DNA, por exemplo. Com o tempo, o DNA das células pode acumular mutações que afetam sua capacidade de se dividir e se reparar, aumentando o risco de doenças relacionadas à idade (Siametis et al., 2021). Além disso, à medida que envelhecemos, a expressão de certos genes pode mudar, resultando em mudanças na função celular e no metabolismo (Pal & Tyler, 2016).

A ubiquitinação é um outro exemplo de alteração na homeostase protéica e tem sido associada ao processo de envelhecimento em diversos estudos (Maity et al., 2021; Rai et al., 2022). Em células envelhecidas, a ubiquitinação pode ocorrer de forma mais lenta ou menos eficiente, o que pode levar a acúmulo de proteínas danificadas ou disfuncionais. Esse acúmulo pode levar a uma série de efeitos negativos sobre a célula, incluindo estresse oxidativo, inflamação e disfunção mitocondrial (Cao & Yan, 2012).

Figura 1- Papel das proteases no envelhecimento.



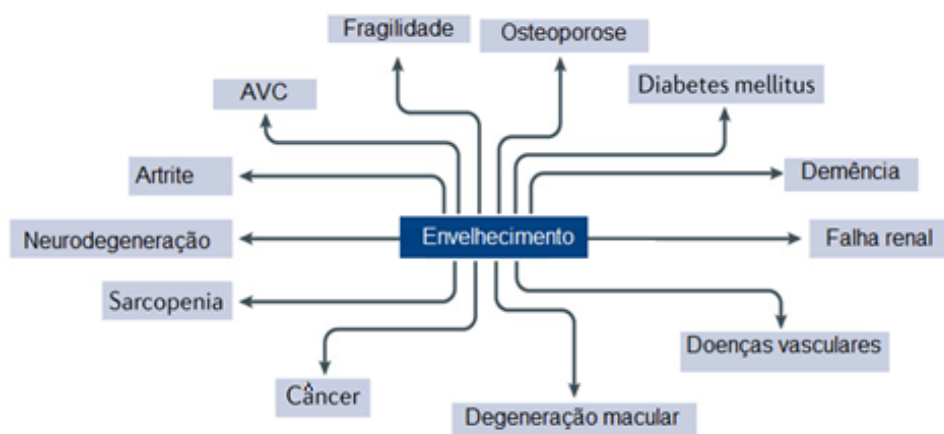
A atividade alterada de proteases pode contribuir para inúmeras características do envelhecimento, incluindo disfunção mitocondrial, dano ao DNA, alterações epigenéticas, senescência celular, detecção desregulada de nutrientes e controle de qualidade proteica prejudicada. Adaptado de Rai et al. (2022).

O encurtamento de telômeros também está relacionado ao processo de envelhecimento (Rossiello et al., 2022). Os telômeros são as extremidades dos cromossomos que protegem o DNA durante a replicação celular. Com o tempo, os telômeros tendem a encurtar, o que pode afetar a estabilidade do DNA e aumentar o risco de doenças relacionadas à idade (Chakravarti et al., 2021).

O processo de envelhecimento é um processo biológico natural, porém, está correlacionado a um aumento gradativo do risco de desenvolvimento de condições que geram debilidades físicas, tais como sarcopenia, fragilidade, demência e/ou desnutrição (Gómez-Gómez & Zapico, 2019; Marengoni et al., 2011), conforme apresentado na Figura 2. A incapacidade e a morbidez relacionadas ao

envelhecimento prejudicam significativamente a qualidade de vida, elevando o risco de mortalidade e gerando consequências graves para o indivíduo, sua família e a sociedade como um todo (Kritsilis et al., 2018).

Figura 2 - O efeito do envelhecimento nas doenças crônicas.

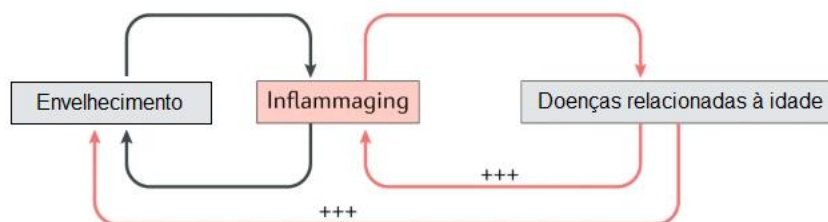


Adaptado de Khosla et al. (2020).

Um dos fenômenos que se relacionam à incapacidade de recuperação do organismo às injúrias em função de agentes estressores é a desregulação do sistema imune, cujas características mais evidentes são níveis sanguíneos elevados de mediadores pró-inflamatórios, dentre eles a IL-1, proteína antagonista do receptor de IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, IL-18, Proteína C reativa, IFN α e IFN β , fator transformador de crescimento- β , fator de necrose tumoral e seus receptores e amilóide A (Frasca et al., 2016). Além disso, paralelamente, o sistema imune encontra-se com capacidade reduzida de montar uma resposta inflamatória eficaz e adequada a estímulos específicos (Ferrucci & Fabbri, 2018; Su et al., 2019).

Níveis elevados de marcadores pró-inflamatórios associados à idade são detectados na maioria dos idosos, mesmo na ausência de fatores de risco e doenças clinicamente ativas, processo conhecido como *inflammaging* (Figura 3) (Fulop et al., 2018). Estudos demonstram que o *inflammaging* é um fator de risco para diversas doenças, incluindo DM2, câncer, e doenças neurodegenerativas, como doença de Parkinson (DP) e doença de Alzheimer (DA) (Maresova et al., 2019; Onyango et al., 2021).

Figura 3 – *Inflammaging* e doenças crônicas associadas à idade.



Inflammaging é a base do envelhecimento e de muitas doenças crônicas relacionadas à idade, que por sua vez aumentam a senilidade. Assim, as doenças relacionadas ao envelhecimento são as manifestações da inflamação. Adaptado de Franceschi et al. (2018).

2.2 Condições associadas ao envelhecimento

O envelhecimento por si já é considerado o maior fator de risco para a maioria das doenças crônicas relacionadas à idade. Tais doenças associadas à idade raramente existem isoladamente em indivíduos idosos (Boersma et al., 2020). Em vez disso, elas tendem a ocorrer em sincronia como multimorbidades, cuja prevalência aumenta exponencialmente com o passar dos anos (Khosla et al., 2020). Doenças neurodegenerativas, DM2, desnutrição e declínio funcional compartilham o mesmo fator de risco subjacente – o envelhecimento (Besora-Moreno et al., 2020; Fried, 2016; Reitz & Mayeux, 2014; Zeyfang et al., 2021).

Uma das alterações fisiológicas mais importantes associadas ao envelhecimento é o envelhecimento cerebral (Fjell et al., 2013). Tais mudanças incluem as modificações macroscópicas, por exemplo, aumento dos ventrículos, afinamento cortical e acúmulo de hiperintensidades da substância branca (ADNI et al., 2015). Incluem também alterações celulares (poda sináptica, perda axonal, alterações mitocondriais, alterações no número de células da glia) (Salvadores et al., 2017), e chegam às moleculares, como por exemplo, expressão gênica alterada, sinalização de cálcio prejudicada e alterações epigenéticas (Soreq et al., 2017). Comportamentalmente, o envelhecimento cerebral está associado ao declínio cognitivo que é comumente descrito como envelhecimento cognitivo; afetando especialmente domínios cognitivos como velocidade de processamento de

informações, memória, raciocínio, função executiva, diminuição do bem-estar e aumento dos sintomas de depressão (Murman, 2015). As doenças neurodegenerativas também são cada vez mais comuns em idosos, sendo que a demência pode ser considerada o desfecho comum de várias lesões neuropatológicas relacionadas à idade (Kiely et al., 2019; Legdeur et al., 2018).

2.2.1 Doença de Alzheimer

Vários são os fatores de risco para o desenvolvimento da DA, como a hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia (HHcy), hipertensão, aterosclerose, DM2 e a obesidade (Polidori et al., 2012). Entretanto, o envelhecimento é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e, normalmente, a maioria dos distúrbios neurodegenerativos se manifesta em idosos (Kritsilis et al., 2018). A DA é a causa mais comum de demência e afeta cerca de 10% das pessoas com mais de 65 anos (Gustavsson et al., 2023). A incidência anual da DA aumenta com o avanço da idade. Estima-se que a doença afete entre 26 e 39 milhões de indivíduos e é a quinta causa de mortalidade no mundo (Gustavsson et al., 2023; Nichols et al., 2019).

Nos últimos anos, estudos translacionais - incluindo evidências neuropatológicas experimentais em animais e humanos, genéticas e baseadas em biomarcadores *in vivo* - apoiam um modelo hipotético da fisiopatologia da DA caracterizado pelo acúmulo de placas de proteína β A no cérebro, que precede a disseminação de proteína tau, perda neuronal e, finalmente, manifestações clínicas ao longo dos anos (Dubois et al., 2014).

A β A é um fragmento da proteína precursora de amilóide, uma molécula amplamente produzida por neurônios, células vasculares e sanguíneas (incluindo plaquetas) e, em menor grau, astrócitos (Blennow et al., 2006). Eventualmente, agregados β A densos foram descritos como o principal constituinte das placas neuríticas corticais, caracterizando o envelhecimento cerebral e constituindo uma marca patológica da DA, juntamente com os emaranhados neurofibrilares de proteína tau (Cras et al., 1991). Estudos neuropatológicos, indicam uma evolução espaço-

temporal do acúmulo de β A cerebral que ocorre inicialmente em regiões cerebrais com neurônios em altas taxas de atividade metabólica e se espalha do neocórtex para alocórtex e para o tronco encefálico, eventualmente alcançando o cerebelo (Thal et al., 2002). Estudos indicam um desequilíbrio entre a produção neuronal de β A e sua eliminação extracelular como o evento a montante da dishomeostase de β A, associado ao dobramento incorreto de proteínas e acúmulo extracelular em placas (Selkoe & Hardy, 2016). Além disso, estudos mostram uma associação significativa entre a Apolipoproteína E_{E4} (APOE_{E4}) e uma maior deposição cerebral de β A (Lim et al., 2013; Nyarko et al., 2018; Serrano-Pozo et al., 2021).

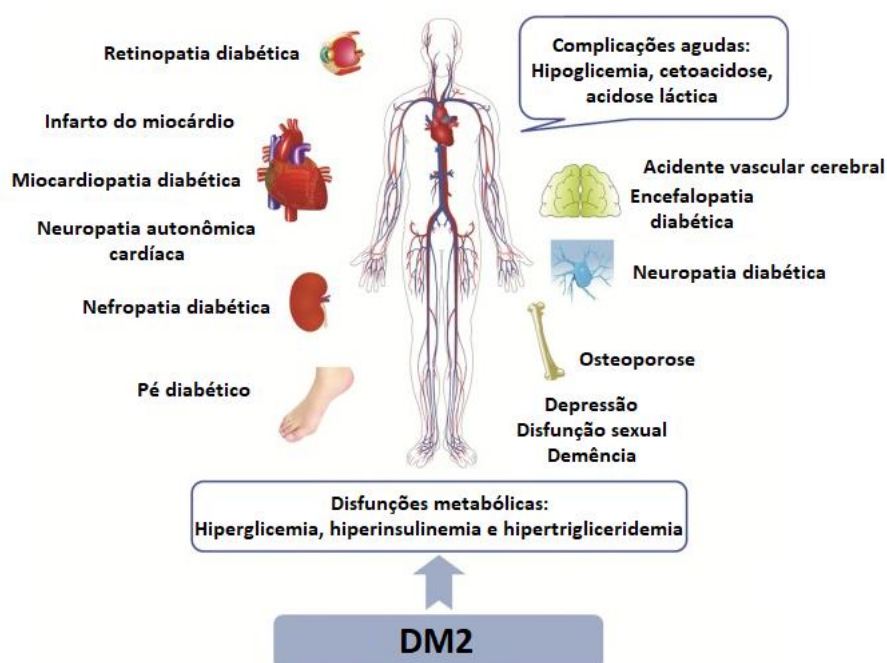
O declínio cognitivo refere-se a uma diminuição gradual e relacionada à idade nas habilidades cognitivas, como memória, atenção e raciocínio (Harada et al., 2013). Alguns fatores de risco para declínio cognitivo, como idade e fatores genéticos, não podem ser modificados. No entanto, há outros fatores que podem ser alterados para reduzir o risco de progressão da doença (Alzheimer's Association, 2022). Exemplos desses fatores modificáveis incluem manter-se socialmente engajado, ter um alto nível de escolaridade, reduzir o tabagismo, manter uma dieta equilibrada, aumentar o nível de EF e controlar a pressão arterial (García-Casares et al., 2021; Loy et al., 2014; World Health Organization, 2017a).

O EF tem sido associado a um risco diminuído de declínio cognitivo e demências em estudos longitudinais (Blondell et al., 2014; Fratiglioni et al., 2004; Parimon et al., 2014). Zhou et al. (2022), por meio de uma metanálise, examinaram os efeitos do EF na cognição e nas atividades de vida diária (AVD) em adultos com DA. Os resultados demonstraram que as intervenções de EF foram associadas a melhorias significativas na cognição global e AVD nos pacientes avaliados. Análises de subgrupos sugerem que a EF de 3 a 4 vezes por semana por 30 a 45 minutos por mais de 12 semanas teve um efeito relativamente grande na melhora da cognição global em pacientes com DA.

2.2.2 Diabetes tipo 2

O DM2 é um distúrbio metabólico resultante de um comprometimento na secreção e/ou ação da insulina. É caracterizado por hiperglicemia crônica que danifica gravemente órgãos e tecidos, levando ao aparecimento de complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovasculares (doença cardiovascular, vascular periférica e cerebrovascular) (Saeedi et al., 2019) (Figura 4). Fatores de risco comuns para o desenvolvimento de complicações do diabetes incluem hipertensão arterial, parâmetros lipídicos (colesterol total, HDL e LDL e triglicérides) alterados, obesidade, ácido úrico elevado e HHcy (Ceriello & Prattichizzo, 2021; Mursleen & Riaz, 2017, 2017; Muzurović et al., 2021).

Figura 4 - Complicações agudas e crônicas do DM2.



Adaptado de Xu et al. (2018).

O DM2 é o distúrbio metabólico mais comum e afeta mais de 460 milhões de pessoas em todo o mundo, com prevalência crescente em idosos (Saeedi et al., 2019). De acordo com estimativas de 2019, cerca de 20% das pessoas com idade entre 65 e 99 anos, ou seja, mais de 135 milhões de indivíduos, viviam com DM2 (Sinclair et al., 2020). Diabetes em idosos ocorre frequentemente na presença de comorbidades geriátricas comuns, incluindo hipertensão arterial, doença arterial coronariana, incapacidade funcional e demência (Walsh et al., 2018).

O DM2 ocorre principalmente devido à RI e/ou deficiência na secreção de insulina (Fletcher et al., 2002). A RI pode ser influenciada por fatores como sobrecarga de glicose e lipídios, estresse oxidativo, inflamação, adipocinas, autofagia e secreção desordenada de insulina (Patel & Abate, 2013). A obesidade desempenha um papel significativo na patogênese do DM2, levando ao estresse oxidativo celular, liberação de citocinas, e sinalização disfuncional da proteína tirosina fosfatase (Xu et al., 2014). O excesso de ingestão calórica armazena gordura no tecido adiposo, levando à hipóxia e inflamação no tecido adiposo, exacerbando ainda mais a RI e a lipólise (Longo et al., 2019).

As citocinas inflamatórias podem reduzir a atividade do receptores ativados por proliferadores de peroxissoma tipo gama (PPAR γ), acelerar a morte e a inflamação das células adiposas e reduzir a atividade da insulina como hormônio antilipolítico, levando à liberação de ácidos graxos livres (AGL) e formando um ciclo vicioso de fluxo de RI e AGL (Kawai et al., 2021). O fígado, como órgão-alvo sensível à insulina, mantém o equilíbrio da glicose no sangue, mas os depósitos de gordura causam RI (Jiang et al., 2020). As células de Kupffer são ativadas para liberar citocinas inflamatórias; e altos níveis de AGL levam ao acúmulo de diacilglicerol e ceramida, que inibem a ação da insulina e ativam a inflamação, respectivamente, levando à RI (Jin et al., 2023).

O músculo esquelético, outro órgão sensível à insulina, é crítico para a captação de glicose, mas também desenvolve RI devido aos altos níveis de AGL (Merz & Thurmond, 2020). As células β -pancreáticas também são suscetíveis a danos por citocinas inflamatórias e lipotoxicidade de altos níveis de AGL, levando à disfunção dessas células, hiperinsulinemia, hiperglicemia e, eventualmente, DM2 (Cerf, 2013). Outros fatores, como autofagia, estresse do retículo endoplasmático, dobramento de proteínas, modificações pós-traducionais, metilação do DNA e modificações de histonas e microRNAs também contribuem para o DM2, mas eles interagem entre si e eventualmente levam ao DM2 (Galicia-Garcia et al., 2020).

A prática de EF têm sido considerada fundamental para a prevenção e tratamento do DM2. Juntamente com o controle glicêmico, o exercício traz uma série de benefícios, como diminuição da RI e melhora da capacidade aeróbica, força muscular, composição corporal e funções endoteliais (McGinley et al., 2015). O EF

também é considerado um tratamento não farmacológico, capaz de melhorar o controle glicêmico, os perfis lipídicos no sangue e outros desfechos relacionados ao DM2 (Lazarevic et al., 2006). Existem evidências suficientes que embasam a eficácia de programas de exercícios para o tratamento da RI no DM2 (Sampath Kumar et al., 2019).

2.2.2.1 Diabetes e declínio cognitivo

Muitos estudos epidemiológicos documentaram uma associação entre DM2 e aumento do risco de declínio cognitivo em idosos (Zhang et al., 2017). Particularmente, os domínios mais afetados são memória de trabalho, velocidade de processamento de informações e funcionamento executivo, enquanto outros domínios, como linguagem ou visuoconstrução, geralmente não são afetados (Koekkoek et al., 2015). A associação entre DM2 e demência tem sido apoiada pelo achado de anormalidades estruturais cerebrais tipicamente associadas ao declínio cognitivo, como a atrofia hipocampal (Hirabayashi et al., 2016; Walsh et al., 2018). O comprometimento cognitivo e a demência, incluindo DA, são cada vez mais reconhecidos como complicações comuns e comorbidades da DM2 (Biessels et al., 2020; Pal et al., 2018; Xue et al., 2019). Assim, o diabetes está associado a um risco de declínio cognitivo aumentado (Xue et al., 2019).

A relação estabelecida entre demência e DM2 é recíproca, com comprometimento cognitivo podendo interferir na capacidade de monitorar a glicemia, tomar medicamentos e seguir uma dieta adequada, o que aumenta o risco de episódios graves de hipoglicemia aumentando o risco de doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e morte precoce (American Diabetes Association, 2019). Várias complicações relacionadas ao DM2, incluindo desequilíbrios de glicose e insulina, bem como as comorbidades microvasculares e macrovasculares, predispõem significativamente os pacientes à progressão do declínio cognitivo e sua conversão em demência (Biessels & Despa, 2018). Além disso, vários fatores de risco para disfunção cognitiva em diabetes foram determinados, incluindo fatores de risco

cardiovascular, como hipertensão e dislipidemia, depressão, idade e nível educacional de pacientes com diabetes (Pal et al., 2018).

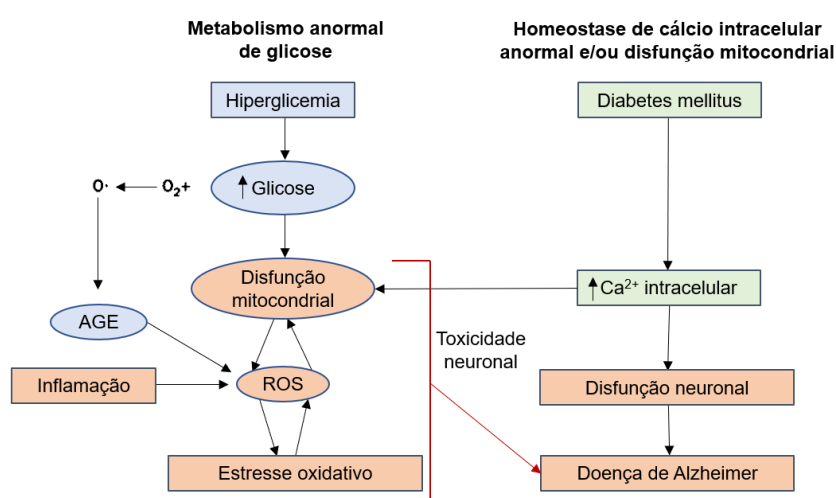
A hiperglicemia e a subsequente produção de espécies reativas de oxigênio são os gatilhos envolvidos na progressão das complicações crônicas do DM2 (Goldin et al., 2006). No entanto, os mecanismos subjacentes às alterações cerebrais no DM2 ainda não são bem compreendidos. Estudos sugerem que a neurodegeneração seja um possível mecanismo pelo qual o diabetes pode estar ligado a um maior risco de DA (Butterfield et al., 2014; Madhusudhanan et al., 2020). No entanto, a patologia da DA, incluindo o acúmulo de β A e fosforilação da proteína tau, ainda estão sendo investigados como um mecanismo de comprometimento cognitivo relacionado ao DM2 (Biessels & Despa, 2018). Além disso, produtos finais de glicação avançada, disfunção endotelial vascular, disglucemia, desregulação da insulina e neuroinflamação podem estar envolvidos na patogênese do declínio cognitivo associado ao diabetes (Biessels & Despa, 2018).

A RI e a hiperinsulinemia foram amplamente identificadas como fatores de risco para o declínio cognitivo e a demência, incluindo a DA, independentemente do diagnóstico de diabetes (Kuusisto et al., 1997; Luchsinger et al., 2004). No entanto, os mecanismos pelos quais a RI pode causar danos neuronais no DM2 ainda não foram identificados. A insulina tem múltiplas funções no cérebro, incluindo reduzir a ingestão de alimentos e, mais importante, regular a homeostase energética, orquestrando a partição de nutrientes (Scherer et al., 2021). Além disso, os receptores de insulina são distribuídos abundantemente no bulbo olfatório, hipotálamo, hipocampo, córtex cerebral e cerebelo, cujas funções estão envolvidas na memória, atenção e execução (Freychet, 2000). Esta observação sugere que a insulina pode desempenhar um papel significativo na cognição, regulando a atividade cerebrocortical e o metabolismo cerebral e, muito provavelmente, controlando a produção do neurotransmissor acetilcolina através da estimulação da colina acetiltransferase, uma enzima chave na síntese da acetilcolina, além de influenciar a neurotransmissão colinérgica no hipocampo (Fishwick & Rylett, 2015; Rivera et al., 2005; Umegaki, 2014). A deficiência de acetilcolina pode contribuir para muitos dos sintomas cognitivos da DA, incluindo perda de memória, dificuldades de atenção e problemas de linguagem (Ferreira-Vieira et al., 2016). Alterações nas vias de sinalização da insulina, como a fosforilação anormal do substrato do receptor de insulina 1, e a disfunção na sinalização do fator

de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), sugerem um papel potencial da insulina na patogênese da disfunção cognitiva associada à DA (Gasparini & Xu, 2003; Rivera et al., 2005).

Além disso, a RI e a hiperinsulinemia foram associadas a características patológicas da DA, placas β A e emaranhados neurofibrilares intracelulares formados por proteína tau hiperfosforilada (Hardy & Selkoe, 2002). Sugere-se que a RI e a hiperinsulinemia estejam associadas a um aumento na secreção e diminuição da depuração extracelular de β A como resultado da redução da síntese da enzima degradadora de insulina (Figura 5) (Rivera et al., 2005).

Figura 5 - Mecanismos patológicos associados ao diabetes que podem estar relacionados à DA.



AGE: produtos finais da glicação avançada. ROS: Espécies reativas ao oxigênio. Adaptado de Sims-Robinson et al. (2010).

A redução no metabolismo da glicose é um preditor de declínio cognitivo em pacientes que desenvolveram comprometimento cognitivo ou um diagnóstico clínico de DA (Mosconi et al., 2009; Ou, Ya-Nan et al., 2019). O metabolismo da glicose requer o fornecimento de glicose às células a partir da corrente sanguínea e a fosforilação pela enzima hexoquinase (HK) (Sun et al., 2008). A glicose é uma molécula hidrofílica e requer transportadores para atravessar as membranas celulares (Szablewski, 2020).

O GLUT-1 é transportador de glicose responsável pela captação de glicose pelas células endoteliais da barreira hematoencefálica (BHE). O GLUT-1 está presente no córtex cerebral, microvasos cerebrais, BHE, citosol e na superfície abluminal das células endoteliais capilares (Joost & Thorens, 2001). Também pode ser encontrado em células da glia (astrócitos e oligodendrócitos). É importante ressaltar que GLUT-1 não é expresso em neurônios (Zlokovic, 2008). No entanto, o GLUT3 é o transportador de glicose predominante no cérebro. Ele é expresso de forma abundante nos neurônios e é encontrado nos dendritos e corpos celulares (Koepsell, 2020). Sua expressão também é observada nos microvasos cerebrais, onde está localizado nas células endoteliais, e nas células astrocíticas do cérebro (Szablewski, 2021).

Vários transportadores sensíveis à insulina estão presentes no cérebro em baixos níveis, incluindo o GLUT-4, um transportador principalmente presente em tecido adiposo e muscular. No entanto, de acordo com resultados obtidos em estudos com modelos animais, o GLUT-4 pode ser expresso também no cerebelo, hipotálamo, córtex motor, hipocampo e glândula pituitária (Thorens & Mueckler, 2010). Pesquisas sugerem que o GLUT-4 desempenha um papel importante nos processos de memória do hipocampo e que a redução na ativação desse transportador pode ser a base dos prejuízos cognitivos observados como consequência da RI (McNay & Pearson-Leary, 2020).

2.2.3 Hiperhomocisteinemia

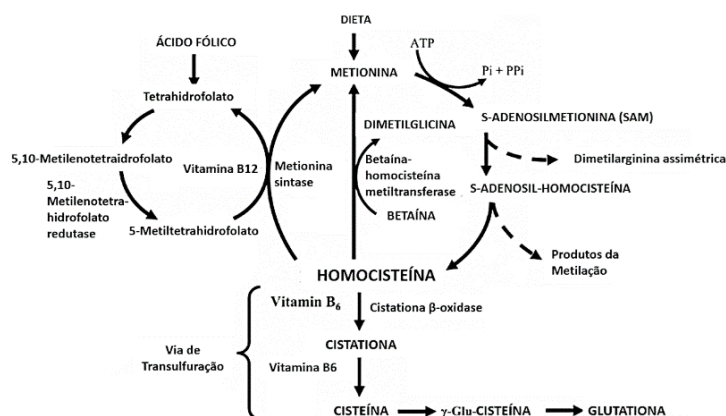
A Hcy é um aminoácido contendo enxofre que é produzido no organismo pela desmetilação do aminoácido essencial metionina, que é encontrado principalmente em carnes vermelhas e laticínios (Blom & Smulders, 2011). Como os seres humanos não podem adquirir Hcy diretamente através da dieta, ela é biossintetizada a partir da metionina através de algumas etapas (Mudd & Cantoni, 1958).

A Hcy é metabolizada por meio de duas vias: a de remetilação (dependente de vitamina B12 e ácido fólico) e a de transfuração (dependente de vitamina B6) (Finkelstein, 2000). Na remetilação, a Hcy adquire um grupo metil do N-5-

metiltetrahidrofolato ou da betaína para formar a metionina. A reação com N-5-metiltetrahidrofolato ocorre em todos os tecidos e é dependente de vitamina B12, enquanto a reação com betaína é realizada principalmente no fígado e é independente de vitamina B12. Uma proporção considerável de metionina é então ativada pelo ATP para formar S-adenosilmetionina (SAM), que serve principalmente como um doador de metila universal. S-adenosil-L-homocisteína (SAH), o subproduto dessas reações de metilação, é subsequentemente hidrolisado, regenerando assim a Hcy, que fica disponível para iniciar um novo ciclo de transferência do grupo metil. É importante notar que essa hidrólise é uma reação reversível que favorece a síntese de SAH, e que concentrações celulares elevadas desse metabólito provavelmente antecedem e acompanham todas as formas de HHcy (Brustolin et al., 2010).

Na via de transsulfuração, a Hcy se condensa com a serina para formar cistationina em uma reação irreversível catalisada pela enzima cistationina β -sintase (CBS). A cistationina é hidrolisada por uma segunda enzima, a γ -cistationase, para formar cisteína e α -cetobutirato. O excesso de cisteína é oxidado a taurina ou sulfatos inorgânicos ou é excretado na urina. Assim, além da síntese de cisteína, esta via de transsulfuração cataboliza efetivamente o excesso de Hcy, que não é necessária para a transferência de metila (Selhub, 1999). O metabolismo e o aumento dos níveis séricos de Hcy podem ser impactados por diversos fatores como mutações enzimáticas, idade, concentrações plasmáticas de folato e vitamina B12, creatinina sérica, consumo de álcool, restrições alimentares e diferentes condições patológicas, como DM2, hipertensão, insuficiência renal e outras (Figura 6) (Kim et al., 2018).

Figura 6 – Ciclo metabólico da homocisteína.



Adaptado de Maron & Loscalzo (2009).

Várias mutações enzimáticas herdadas geneticamente responsáveis por níveis elevados de Hcy foram descritas, como a mutação do gene c667 do 5,10-Metilenotetraidrofolato (MTHFR). O MTHFR facilita a conversão de Hcy em metionina pela metionina sintase (MS); a atividade deficiente de MTHFR pode aumentar os níveis de Hcy em aproximadamente 25% e pode ocorrer em até 40% de algumas subpopulações (Moll & Varga, 2015). Mutações na CBS também estão associadas à HHcy (Stehouwer & Guldener, 2001). A mutação I278T é responsável por aproximadamente 25% de todos os alelos homocistinúricos e é uma causa comum de homocistinúria, um erro inato do metabolismo herdado geneticamente (Shih et al., 1995).

Como já mencionado anteriormente, o metabolismo normal da Hcy depende principalmente da ingestão de três vitaminas: ácido fólico, vitamina B12 e vitamina B6, portanto, sua ingestão inadequada também pode causar HHcy (Zaric et al., 2019). Por serem solúveis em água, essas vitaminas podem ser facilmente perdidas pela urina. Deficiências graves de cobalamina e vitamina B2 (cofatores de remetilação da Hcy) e a falta de um cofator de transsulfuração (vitamina B6) são comuns em populações idosas. Como resultado, a Hcy aumenta com o envelhecimento (Bonetti et al., 2015).

De acordo com um estudo anterior, 0,5–5,0 mg/dia de suplementação de ácido fólico tem um efeito de redução maior no nível de Hcy no sangue do que outros cofatores (Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, 1998). Uma metanálise mostrou que a suplementação com ácido fólico diminuiu a concentração de Hcy em mais de 20% (Wang et al., 2007). Além disso, a suplementação combinada de ácido fólico e vitamina B12 tem um efeito sinérgico na redução da Hcy plasmática (Kaye et al., 2020). A falta de vitamina B6 leva diretamente ao acúmulo de Hcy devido à indução da função inadequada da enzima CBS. A deficiência de vitamina B6 é facilmente detectada porque não pode ser sintetizada no corpo e seu nível sérico é baixo em todas as faixas etárias (Clayton, 2006). Algumas doenças como a insuficiência renal crônica, hipotireoidismo, anemia perniciosa e câncer de mama, ovário e pâncreas também podem causar HHcy (Humphrey et al., 2008; Kim et al., 2018).

2.2.3.1 Homocisteína e declínio cognitivo

Níveis sanguíneos elevados de Hcy foram identificados como um fator de risco potencialmente modificável para o declínio cognitivo (Luzzi et al., 2022; Oulhaj et al., 2009). Níveis elevados de Hcy indicam falha no ciclo metionina-homocisteína e pode resultar em prejuízos de saúde de longo prazo que afetam todos os estágios da vida, desde o desenvolvimento pré-natal até o final da idade adulta (Miller, 2003). A metionina é um aminoácido necessário para a síntese de neurotransmissores como a serotonina, dopamina e noradrenalina (Sharma et al., 2017), portanto, uma condição que pode resultar de Hcy plasmática patologicamente alta é o declínio cognitivo. Quando a produção de neurotransmissores é reduzida, pode ocorrer uma redução da função cognitiva, como a memória, o aprendizado e o raciocínio (Švob Štrac et al., 2016).

A Hcy elevada está associada a vários distúrbios neurodegenerativos, incluindo comprometimento cognitivo geral, comprometimento cognitivo leve e DA e demência vascular (Zuin et al., 2021). A HHcy é tóxica para as células endoteliais e neuronais vasculares e, portanto, contribui para a atrofia cerebral e a degeneração dos neurônios (Mikkelsen et al., 2016). Acredita-se que a HHcy também possa contribuir para o acúmulo de placas β A no cérebro, que são características da DA (Li & Praticò, 2014).

A HHcy contribui para a formação de placas nas paredes dos vasos sanguíneos, o que pode levar a doenças vasculares, incluindo a doença arterial coronariana (DAC) e o acidente vascular cerebral (Kaplan et al., 2020). Além disso, a HHcy pode interferir na circulação cerebral, levando à redução do fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, à falta de oxigênio e nutrientes nos tecidos cerebrais, o que pode prejudicar a função cognitiva (Esse et al., 2019). Dessa forma, é importante monitorar os níveis de HHcy em pacientes com DAC e tomar medidas para reduzir esse marcador, por meio de mudanças na dieta e suplementação de vitaminas, por exemplo, para prevenir o dano vascular e o declínio cognitivo (Ma et al., 2017).

Como as vitaminas do complexo B estão intimamente ligadas ao metabolismo fisiológico da Hcy, existe a hipótese de que a suplementação dessas vitaminas poderia prevenir ou retardar o declínio cognitivo. Uma meta-análise recente mostrou que a suplementação de vitaminas do complexo B está associada à desaceleração do

declínio cognitivo, especialmente em populações que receberam intervenção precoce e de longa duração (Wang et al., 2022). Ueno et al. (2022) verificaram que em pacientes com deficiência de vitamina B12, a suplementação dessa vitamina resultou em redução de Hcy e melhora da função cognitiva, em cerca de 20 dias, independentemente da atrofia do hipocampo.

O EF também parece impactar os níveis de Hcy (Tankeu et al., 2021). Uma meta-análise mostrou que o exercício agudo aumenta os níveis periféricos de Hcy independentemente da intensidade, enquanto o treino de resistência diminui os níveis de Hcy (Deminice et al., 2016). Esse resultado controverso pode ser devido à falta de padronização entre intervenções de exercícios, população de estudo, programas de treinamento e metodologia. No entanto, o mecanismo exato pelo qual o exercício afeta as concentrações de Hcy permanece desconhecido (Shen & Ji, 2015).

2.2.4 Estado nutricional e desnutrição

Manter um estado nutricional adequado, bem como uma ingestão suficiente de nutrientes, é fundamental para a saúde física e mental além de contribuir para manutenção da qualidade de vida e, como tal, é um pré-requisito para o bem-estar na terceira idade e modulador do envelhecimento saudável, conforme definido pela Organização Mundial da Saúde (World Health Organization, 2017b). No entanto, a desnutrição em idosos é um problema comum e grave que afeta uma grande proporção dessa população em todo o mundo (Corish & Bardon, 2019). É caracterizada por uma deficiência ou desequilíbrio de nutrientes essenciais na dieta, o que pode levar a uma série de resultados adversos à saúde, incluindo diminuição da imunidade, cicatrização prejudicada e aumento do risco de morbidade e mortalidade (Mahmoodpoor et al., 2018).

A prevalência de desnutrição em populações idosas varia em função da definição e dos métodos de avaliação utilizados, bem como do cenário e da população estudada (Ferrari Bravo et al., 2018). No entanto, é geralmente reconhecido como um problema significativo e crescente, uma vez que o envelhecimento da população está aumentando rapidamente (Norman et al., 2021). De acordo com a Organização

Mundial da Saúde, a prevalência de desnutrição em idosos que vivem em comunidade varia entre 1,3% e 47,8% (World Health Organization, 2017b). Em um estudo realizado no Brasil com 3.101 idosos, 28,3% foram classificados como em risco de desnutrição (Damião et al., 2017). Idosos desnutridos são mais predispostos a desenvolver as chamadas síndromes geriátricas, descritas como síndromes multifatoriais típicas da idade avançada. As síndromes geriátricas comprometem significativamente o estado de saúde, o funcionamento cognitivo, a capacidade funcional e a capacidade compensatória e resultam em maior mortalidade (Sanford et al., 2020).

São vários os fatores que contribuem para o desenvolvimento da desnutrição em indivíduos idosos (Figura 7). Isso inclui alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento, como diminuição do apetite, alterações no paladar e no olfato e redução da função gastrointestinal (Amarya et al., 2015; de Sire et al., 2022). Outros fatores incluem doenças crônicas, isolamento social, fatores econômicos e uso de medicamentos (Bardon et al., 2018). De maneira geral, a desnutrição em idosos pode ter sérias consequências para a saúde e o bem-estar desses indivíduos, e tem sido associado a um risco aumentado de quedas, comprometimento da função cognitiva e diminuição da qualidade de vida (Corish & Bardon, 2019).

Figura 7– Desnutrição em idosos.



Adaptado de Agarwal et al. (2013).

2.2.4.1 Desnutrição e declínio cognitivo

A desnutrição é um problema comum e significativo em idosos com DA (Kishino et al., 2022; Kocatürk et al., 2022). As causas da desnutrição em indivíduos com DA são multifatoriais e complexas. O declínio cognitivo e funcional progressivo na DA pode levar à diminuição do apetite, redução da ingestão de alimentos e dificuldade para comer e engolir (Paul, 2020). Além disso, os medicamentos usados para controlar a DA e suas comorbidades associadas podem causar efeitos colaterais, como náuseas, vômitos e diarreia, que podem contribuir ainda mais para a desnutrição (Yiannopoulou & Papageorgiou, 2020).

A desnutrição em idosos com DA tem sido associada a uma série de resultados adversos à saúde, incluindo comprometimento da função imunológica, aumento do risco de infecções e aumento da mortalidade (Rullier et al., 2013). A desnutrição também pode exacerbar os sintomas cognitivos e comportamentais da DA, incluindo agitação, agressividade e depressão (Kimura et al., 2019). Além disso, a desnutrição pode aumentar o risco de úlceras por pressão, quedas e outros eventos adversos, levando a uma redução na qualidade de vida geral dos indivíduos com DA (Corish & Bardon, 2019; Mahmoodpoor et al., 2018).

A desnutrição em indivíduos com DA também é associada a um declínio no estado funcional (Lorenzo-López et al., 2017). A desnutrição em indivíduos com DA pode contribuir para um declínio no estado funcional de várias maneiras. Primeiro, a desnutrição pode levar à perda de massa muscular, o que pode resultar em diminuição da força e da mobilidade (Gómez-Gómez & Zapico, 2019). Isso pode tornar difícil para os indivíduos com DA realizar AVD de forma independente, levando a uma maior dependência dos cuidadores. Além disso, a desnutrição pode levar à fadiga e fraqueza, o que pode afetar ainda mais a capacidade do indivíduo de realizar AVD (Ning et al., 2021).

A desnutrição em indivíduos com DA também tem sido associada a um risco aumentado de quedas, o que também pode levar a um maior declínio funcional (Eglseer et al., 2020). As quedas podem resultar em lesões físicas, como fraturas, tornando ainda mais desafiador para idosos com DA realizar AVD de forma independente (Chantanachai et al., 2021). Além disso, as quedas podem levar ao

medo e à ansiedade, o que pode afetar ainda mais o estado funcional do indivíduo (Payette et al., 2016).

Prevenir e controlar a desnutrição em indivíduos com DA requer uma abordagem multidisciplinar (Paul, 2020). Avaliação nutricional, educação e aconselhamento devem ser incorporados aos cuidados de rotina de indivíduos com DA para identificar aqueles em risco de desnutrição e desenvolver planos nutricionais individualizados (Mole et al., 2018). Isso pode envolver a modificação da textura e consistência dos alimentos, aumento da frequência das refeições e densidade de nutrientes e abordagem de condições médicas subjacentes que contribuem para a desnutrição (Wu et al., 2022).

Além das intervenções dietéticas, existem várias intervenções não farmacológicas que demonstraram melhorar o estado nutricional em indivíduos com DA (Volkert, 2013). Isso inclui encorajar a prática de EF, a socialização e fornecer assistência com alimentação (Cho & Kim, 2019). Em síntese, a desnutrição é um problema comum e significativo em idosos com DA, e tem um impacto significativo em sua saúde e qualidade de vida. Prevenir e controlar a desnutrição em indivíduos idosos com DA requer uma abordagem abrangente e multidisciplinar que aborde os fatores complexos e inter-relacionados que contribuem para a desnutrição nessa população. Ao fazer isso, pode-se melhorar a saúde e o bem-estar e promover um envelhecimento bem-sucedido (Bar-Tur, 2021).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar os mecanismos moleculares associados ao comprometimento cognitivo, suas relações com o exercício físico e a associação do estado nutricional com o estado funcional de idosos.

2.2 Objetivos específicos

Analisar a relação entre hiperglicemia e doença de Alzheimer;

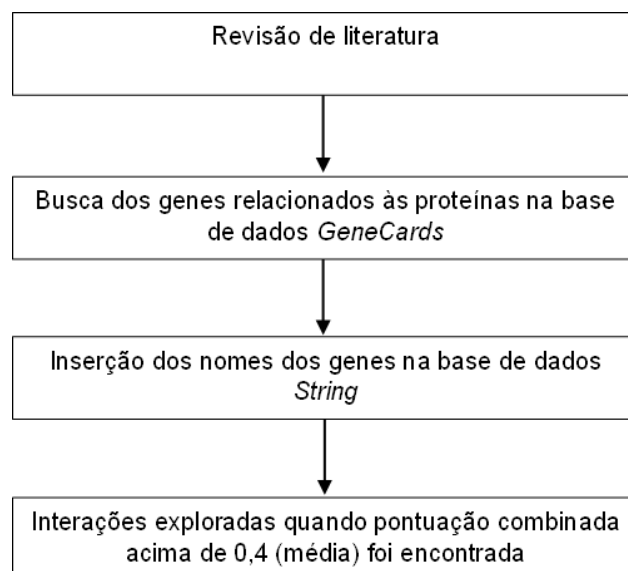
Analisar a relação entre a prática de exercício físico, níveis de homocisteína e declínio cognitivo;

Explorar as associações entre estado nutricional e estado funcional em idosos.

3 MÉTODO

A presente tese se desenvolveu em três etapas, originando estudos distintos para responder a cada objetivo específico. Portanto, os procedimentos metodológicos foram desenvolvidos e descritos em etapas. A primeira etapa originou o estudo intitulado “*Does hyperglycemia downregulate glucose transporters in the brain?*” (Anexo A). A etapa seguinte resultou no estudo “*The Link between Exercise and Homocysteine in the Alzheimer’s disease: A Bioinformatic Network Model*” (Anexo B). As etapas 1 e 2 compartilham o mesmo método (Figura 8), com variação apenas das proteínas analisadas. O termo “*in silico*”, utilizado nas etapas 1 e 2 desta tese, é uma expressão derivada dos termos experimentais biológicos “*in vivo*” e “*in vitro*” e, em geral, implica a aquisição de conhecimento por simulações de computador e análise de modelos, ou seja, a análise ou simulação de um experimento realizado em ambiente virtual (Garcia et al., 2022). Finalmente, a última etapa deu origem ao estudo “*Malnutrition is associated with impaired functional status in older people receiving home care nursing service*” (Anexo C). A seguir são descritas cada etapa metodológica desta tese.

Figura 8 – Fluxograma geral da metodologia utilizada nos produtos 1 e 2.



3.1 Etapa 1 (Estudo 1) – Análise *in silico* dos polimorfismos genéticos associados à hiperglicemia e declínio cognitivo

Análises das redes de genes

Para explorar as proteínas relacionadas à hiperglicemia e à DA, a base de dados *GeneCards* (<https://www.genecards.org>) foi utilizada. Baseado em trabalho anterior, que investigou a relação entre hiperglicemia e DA, para o presente estudo foram inseridos termos relacionados aos genes associados aos receptores celulares, hormônios, proteínas e aminoácidos referentes à DA e ao metabolismo da glicose sugeridos por An et al. (2018). Os seguintes termos em inglês foram buscados na referida base: *GLUT-1*, *GLUT-3*, *insulin*, *alanine*, *hexokinase*, *amyloid beta protein*, *apolipoprotein E*, *tau protein*, e *phosphofructokinase*. A partir dos resultados, os seguintes genes foram encontrados no *GeneCards*: SLC2A1 (*GLUT-1*) and SLC2A3 (*GLUT-3*), INS (*insulin*), GPT (*alanine*), HK1/HK2/HK3 (*hexokinase 1, 2, and 3*), GCK (*glucokinase*), APP (*amyloid precursor protein*), APOE (*apolipoprotein E*), MAPT (*microtubule-associated protein tau*), PFKL/PFKP/PFKM (*phosphofructokinases*), and GRN (*granulins*).

A partir dos genes encontrados, a base de dados *String* (<https://string-db.org>) foi utilizada para explorar as interações e as redes entre os genes pesquisados. A base *String* permite que a busca seja feita considerando diversos organismos, mas no caso do presente estudo, as interações foram realizadas considerando apenas o *Homo sapiens* como espécie estudada.

Diversas interações significativas específicas e não específicas (não claras) (PPI enrichment p-value <0,01)¹ são encontradas entre os genes na rede exibida na base *String* (Franceschini et al., 2012). No *String*, cada interação proteína-proteína é anotada com uma ou mais “pontuações” (scores) na base de dados. As pontuações indicam a probabilidade da base *String* julgar uma interação como verdadeira, dadas as evidências disponíveis. As interações foram exploradas quando uma pontuação combinada acima de 0,4, determinada como confiança média, foi encontrada.

¹ Um PPI enrichment p-value pequeno indica que os nós não são aleatórios e que o número observado de arestas é significativo.

3.2 Etapa 2 (Estudo 2) - Análise *in silico* do papel da homocisteína e exercício físico na Doença de Alzheimer

Análises das redes de genes

Para explorar as proteínas relacionadas à Hcy, exercício e à DA, a base de dados *GeneCards* (<https://www.genecards.org>) foi utilizada. Para o presente estudo, foram inseridos termos relacionados às proteínas e aminoácidos associados à Hcy, exercício e DA.

Baseado em artigos anteriores (Dankner et al., 2007, 2007; Hasegawa & Ukai, 2016; Madsen et al., 2015), que investigaram a relação entre Hcy e EF e DA, para o presente estudo foram inseridos termos relacionados aos genes associados aos receptores celulares, hormônios, proteínas e aminoácidos referentes à DA, exercício e Hcy. Os seguintes termos em inglês foram pesquisados: *Methylenetetrahydrofolate Reductase*; *5-Methyltetrahydrofolate-Homocysteine Methyltransferase*; *Cystathionine Beta-Synthase*; *Amyloid Beta Precursor Protein*; *Apolipoprotein E*; *Microtubule Associated Protein Tau*; *Nitric Oxide Synthase 3*. A partir dos resultados, os seguintes genes foram encontrados no *GeneCards*: MTHFR (*Methylenetetrahydrofolate Reductase*); MTR (*5-Methyltetrahydrofolate-Homocysteine Methyltransferase*); CBS (*Cystathionine Beta-Synthase*); APP (*Amyloid Precursor Protein*), APOE (*apolipoprotein E*), MAPT (*Microtubule-Associated Protein Tau*), e NOS3 (*Nitric Oxide Synthase 3*).

A partir dos genes encontrados, a base de dados *String* (<https://string-db.org>) foi utilizada para explorar as interações e as redes entre os genes buscados. O *String* permite que a busca seja feita considerando diversos organismos, mas no caso do presente estudo, as interações foram realizadas considerando apenas o *Homo sapiens* como espécie estudada.

Muitas interações significativas específicas e não específicas (não claras) (PPI enrichment p-value <0,01) foram encontradas entre os genes na rede exibida na base *String* (Franceschini et al., 2012). Cada interação proteína-proteína é anotada com uma ou mais 'pontuações' na base. As pontuações indicam a probabilidade da base de dados *String* julgar uma interação como verdadeira, dadas as evidências

disponíveis. As interações foram exploradas quando uma pontuação combinada acima de 0,4, determinada como confiança média, foi encontrada.

3.3 Etapa 3 (Estudo 3) – Desnutrição e estado funcional em idosos

Desenho do estudo e população

Trata-se de um estudo transversal no qual foi utilizado o banco de dados do estudo *Capturing Acute and Social Care in Dependent Elders* (CASCADE) (Krogseth et al., 2021), com participantes de 65 anos ou mais, que receberam atendimento domiciliar de enfermagem pelo menos uma vez por semana em 2016 em uma cidade (Sandefjord) no sudeste da Noruega. A cidade de Sandefjord possui cerca de 65.561 habitantes (Statistics Norway, 2023). O cálculo amostral foi realizado utilizando informações sobre a população idosa da Noruega que recebe cuidados de enfermagem em casa (N = 140.000 indivíduos) (Statistisk Sentralbyrå, 2021), utilizou-se o nível de confiança (95%), intervalo de confiança (5%) e a proporção de eventos potenciais (prevalência de desnutrição = média de 19%) (Van Nie-Visser et al., 2014). Os dados foram inseridos no *Sample Size Calculator*, uma ferramenta desenvolvida pelo Escritório de Estatísticas da Austrália ([Australian Bureau of Statistics, 2021](#)). A amostra estimada foi estabelecida (n = 237 participantes). O projeto foi aprovado pelo Comitê Regional de Ética em Pesquisa Médica e em Saúde (2014/1972) (Anexo D).

Critérios de inclusão

Para serem incluídos, os pacientes deveriam ter atendimento de enfermagem domiciliar durante quatro semanas ou mais, para garantir que a coleta de dados fosse feita com pacientes considerados estáveis.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que sofriam de alguma doença terminal (expectativa de vida < 2 semanas), os portadores de doença crônica que tenham apresentado a necessidade de assistência do serviço de enfermagem domiciliar antes dos 65 anos ou usuários do serviço de enfermagem domiciliar devido ao abuso de substâncias ou doença psiquiátrica (não demência) que tenha surgido antes dos 65 anos de idade.

Avaliação

Estado Nutricional

As visitas nas próprias residências dos participantes para a coleta de dados foram realizadas por profissionais de saúde treinados. Foram coletadas informações sobre variáveis demográficas e estado nutricional, por meio da versão completa da Mini Avaliação Nutricional (MNA) (Anexo E). A MNA é composta por 18 itens agrupados em quatro seções: avaliação antropométrica (peso, altura e perda de peso); avaliação geral (estilo de vida, uso de medicamentos e mobilidade); avaliação dietética (número de refeições, ingestão de alimentos e líquidos e autonomia da alimentação); e avaliação subjetiva (autopercepção do estado de saúde e nutrição). Cada resposta tem um valor numérico e contribui para a pontuação final, que tem valor máximo de 30 pontos. A pontuação igual ou superior a 24 indica estado nutricional satisfatório; uma pontuação de 17 a 23,5 indica risco de desnutrição; uma pontuação abaixo de 17 indica desnutrição proteico-energética (Guigoz, 2006; Vellas et al., 1999).

Índice de Comorbidade

O Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) foi calculado de acordo com as comorbidades relatadas (Anexo F). A escala de gravidade do índice foi utilizada para classificar a gravidade da comorbidade. O ICC baseia-se principalmente na revisão de prontuários médicos para atribuir pesos (ponderação) a várias comorbidades importantes. Para cada condição, o peso é aproximadamente igual ao risco relativo de morte de um ano para aquela condição. A pontuação do índice é o total de pesos atribuídos e representa uma medida da carga de doença comórbida (Charlson et al., 1987).

Estado Funcional - Atividades da vida diária (AVD)

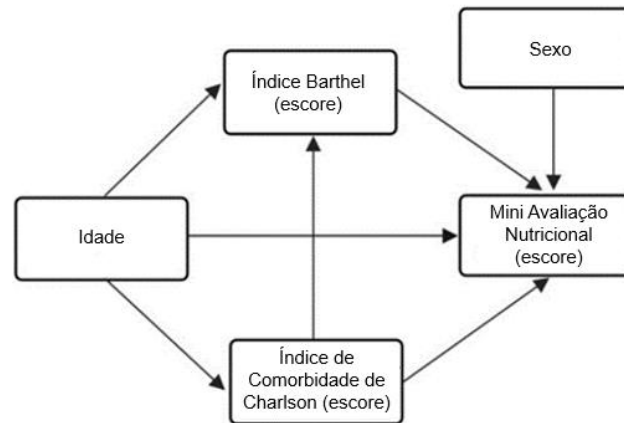
O Índice de Barthel (IB) foi aplicado para avaliar o estado funcional (Anexo G). O IB mede a capacidade dos pacientes de realizar atividades da rotina diária, como usar o banheiro, comer, vestir-se e subir escadas, pontuando seu grau de dependência. A pontuação máxima é de 20 pontos, com pontuações mais altas

indicando melhor desempenho e maior grau de independência nas atividades da vida diária (Mahoney & Barthel, 1965).

Análises estatísticas

As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão (DP). Os testes de Qui-quadrado, *One-way* e *Two-way* ANOVA foram usados para comparar as variáveis dos subgrupos. Os participantes foram agrupados em duas faixas etárias: <85 e ≥85 anos. O ponto de corte de 85 anos foi adotado porque os idosos com 85 anos ou mais são considerados os “mais velhos” e esse grupo apresenta riscos aumentados de desnutrição, multimorbidade e deficiências (Granic et al., 2018). As variáveis categóricas foram descritas por sua distribuição de frequências e foram executados testes de qui-quadrado para a comparação das variáveis categóricas. As seguintes variáveis numéricas foram testadas para normalidade: MNA (sk = 0,82; ku = 0,36); Idade (sk = -0,38; ku = -0,71), anos de educação (sk = 1,15; ku = 1,57), BI (sk = -1,37; ku = 1,65) e CCI (sk = 0,99; ku = 1,02). Valores de assimetria (sk) > 3 e/ou curtose (ku) > 7 foram considerados indicadores de violação do pressuposto de normalidade (Kline, 2005). Segundo evidências, o estado nutricional em idosos está relacionado a uma grande variedade de fatores, incluindo sexo, idade, comorbidades e estado funcional (Agarwalla et al., 2015; Buntinx et al., 2002; Nambooze et al., 2014; Sugita et al., 2018). Para avaliar as correlações entre os fatores que influenciam o estado nutricional na amostra investigada, foi desenvolvido um modelo teórico ilustrado na Figura 9.

Figura 9- Modelo teórico das inter-relações dos fatores que influenciam o estado nutricional (MNA score).



O modelo foi ajustado utilizando a análise de caminhos. Os efeitos diretos e indiretos foram estimados por meio de coeficientes padronizados, adotando-se um nível de significância de 0,05. Coeficientes padronizados com valores de 0,10–0,29, 0,30–0,49 e >0,50 foram interpretados como efeitos pequenos, médios e grandes, respectivamente (Kline, 2005).

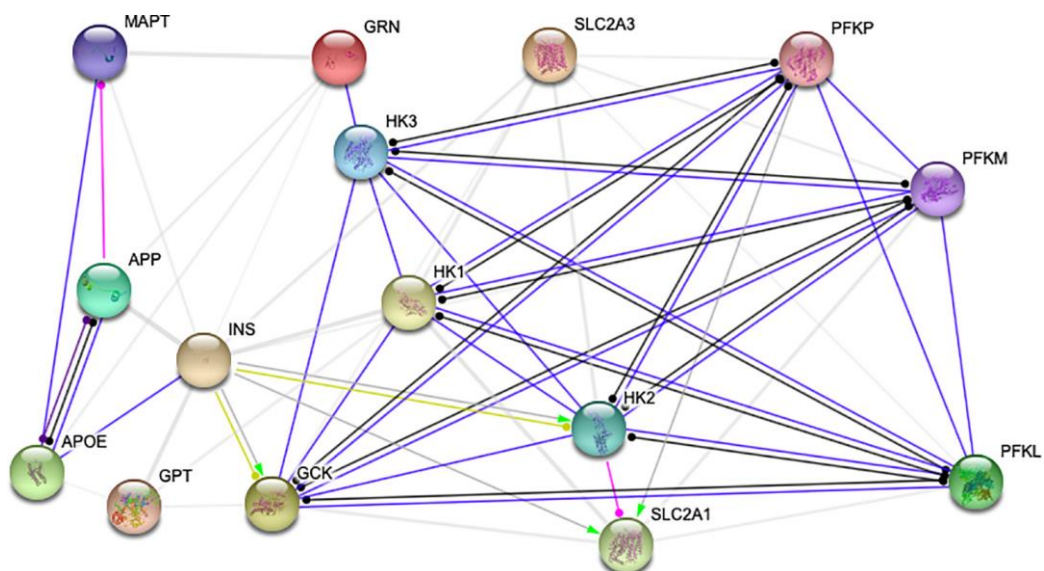
O índice de ajuste comparativo (CFI) proposto por Bentler, o índice de bondade de ajuste (GFI) e o índice de Tucker-Lewis (TLI) foram usados para avaliar a qualidade dos ajustes dos modelos estruturais. Esses índices indicam um bom ajuste quando são atingidos valores >0,90. Também foi utilizada a raiz quadrada da média do erro de aproximação (RMSEA), cujo valor abaixo de 0,10 foi considerado um indicador de ajuste razoável. Além disso, adotou-se o índice absoluto χ^2/df , pois indica um ajuste aceitável para um valor < 3 (Byrne, 2010; Hair, 2006; Kline, 2005; Marôco, 2014). O software IBM SPSS 23.0 foi utilizado para realizar as análises descritivas. Os softwares IBM SPSS, AMOS 23.0 e R 3.5.0 foram utilizados para ajustar o modelo.

4 RESULTADOS

4.1 Etapa 1 – Análise *in silico* dos polimorfismos genéticos associados à hiperglicemia e declínio cognitivo

A ligação entre as proteínas buscadas no *String* pode ser visualizada na figura 10. Como a principal questão deste estudo estava relacionada à regulação negativa dos GLUTs, foram analisadas apenas interações diretas com genes associados a esses transportadores (SLC2A1; GLUT-1; e SLC2A3; GLUT-3) na rede.

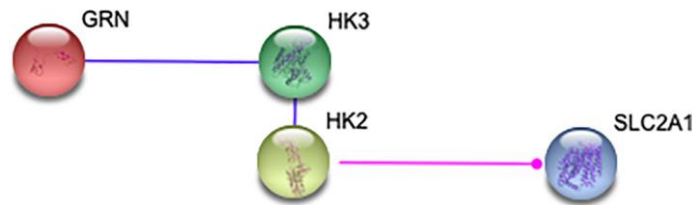
Figura 10- Rede de genes encontrada no *String*. A ligação direta entre os genes GRN, HK3, HK2 e SLC2A1 é mostrada.



As linhas coloridas mostram interações moleculares, enquanto as linhas cinzas não mostram interações moleculares, mas associações co-mencionadas nos resumos do PubMed. Setas: ativação. Círculos: interação não especificada.

A GRN foi o principal gene encontrado na rede, apresentando ligação direta com a HK3, desencadeando uma cascata de reações moleculares com a HK2 e SLC2A1 (Figura 11).

Figura 11 – Rede específica entre genes relacionados ao GLUT-1 encontrados no *String*.

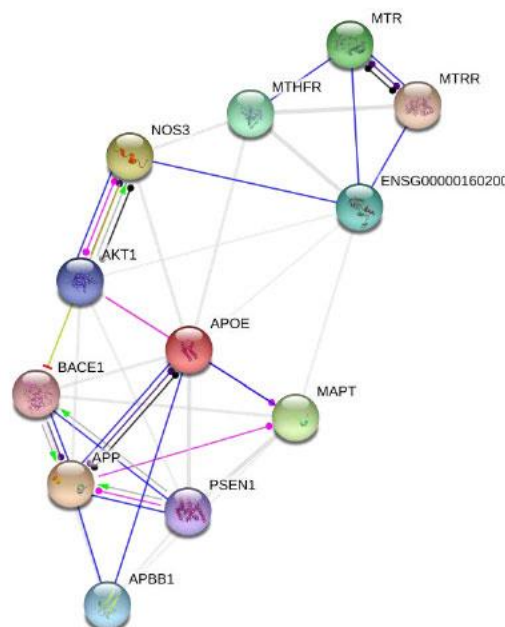


Linhas azuis significam ligação direta entre genes. Linha rosa: modificação pós-traducional. Círculo: interação não especificada.

4.2 Etapa 2 - Análise *in silico* do papel da homocisteína e exercício físico na Doença de Alzheimer

As conexões entre os genes encontrados no *String* estão apresentadas na Figura 12. De acordo com o banco de dados, a CBS está associada com MTR, MTHFR, NOS3, APOE e MAPT.

Figura 12- Rede de genes encontrada em String. As conexões entre os genes CBS (ENSG00000160200), MTR, MTHFR, NOS3, APOE, MAPT e APP são mostradas.

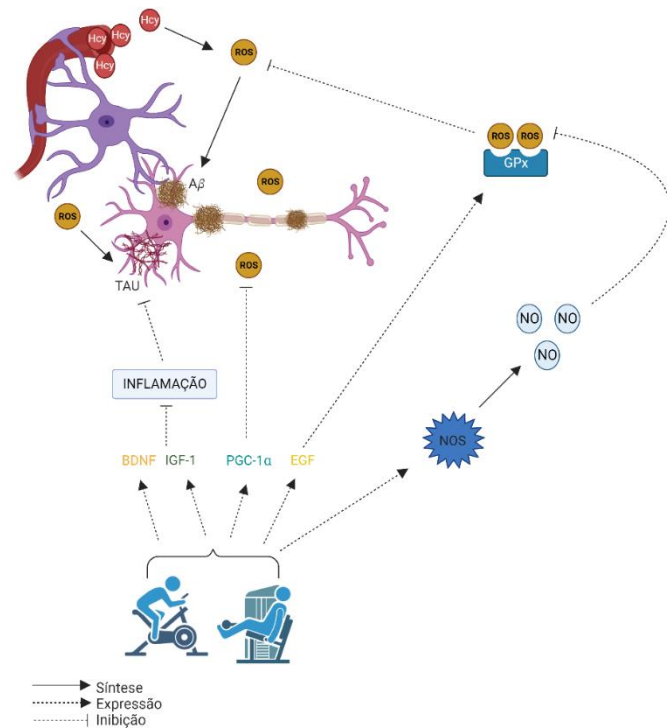


Linhas azuis significam ligação direta entre genes. Linha rosa: modificação pós-traducional. Linhas verdes: ativação. Linhas amarelas: regulação transcricional. Linhas pretas: reação. Linhas roxas: catálise. As linhas cinzas não mostram interação molecular, mas associações co-mencionadas nos resumos do PubMed. Setas: ativação. Círculos: interação não especificada. Traço: inibição.

O EF aumenta a síntese e liberação de neurotrofinas e fatores de crescimento, que incluem IGF-1, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e fator de crescimento endotelial vascular (EGF) (Chan et al., 2008). A liberação desses neuromoduladores parece melhorar a sobrevivência e o crescimento de diferentes subtipos neuronais (Chan et al., 2008). O exercício de longa duração também aumenta os níveis de coativador gama 1-alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1 α) no hipocampo (Marosi et al., 2012). PGC-1 α estimula a biogênese das mitocôndrias e pode ser um importante modulador do equilíbrio redox

em células neuronais, porque é necessário para a indução da expressão gênica de enzimas antioxidantes (St-Pierre et al., 2006) (Figura 13).

Figura 13- Representação esquemática dos efeitos do exercício sobre os níveis de Hcy e sua influência no risco de desenvolver DA.



Created in BioRender.com bio

Hcy - Homocisteína; ROS - Espécies Reativas de Oxigênio; TAU - Proteína Tau; BDNF- Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro; β A - Beta Amilóide; NOS - Óxido Nítrico Sintase; NO - Óxido Nítrico; EGF - Fator de Crescimento Endotelial; GPx - Glutaciona peroxidase; PGC-1 α - coativador gama 1-alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma.

4.3 Etapa 3 – Associação da desnutrição e estado funcional em idosos

Devido aos critérios de exclusão, no total, 210 idosos foram incluídos no estudo. A proporção de mulheres nesse estudo foi maior do que a de homens. Em relação às comorbidades, 29,5 e 22,4% apresentavam demência e insuficiência cardíaca, respectivamente. A menor média de pontuação do ICC foi encontrada entre as mulheres ($2,38 \pm 1,86$), enquanto os homens apresentaram maior pontuação ($3,09 \pm 2,18$; $p = 0,014$). De acordo com o escore do MNA, 15,3% dos homens e 16,8% das mulheres estavam desnutridos, e a maioria (59,7% dos homens e 59,1% das mulheres) dos participantes estava em risco de desnutrição. A Tabela 1 mostra as estatísticas descritivas e características dos participantes.

Tabela 1- Sexo, anos de estudo, estado civil e comorbidades dos participantes.

Variáveis categóricas	n	%
Sexo		
Homens	72	34.3
Mulheres	138	65.7
Escolaridade (anos)		
≤10	142	67.6
>10	68	32.4
Idade		
<85	101	48.1
≥85	109	51.9
Estado civil		
Casado / Coabitante	66	31.4
Divorciado	31	14.7
Viúvo	107	51.0
Solteiro	06	2.9
Prevalência de comorbidades		
Infarto do miocárdio	38	18.1
Insuficiência cardíaca	47	22.4
Doença vascular periférica	19	9
Ataque isquêmico transitório	42	20
Demência	62	29.5
Doença pulmonar obstrutiva crônica	42	20
Doença do tecido conjuntivo	33	15.7
Doença ulcerosa péptica	28	13.3
Doença hepática leve	2	1
Diabetes	41	19.5
Diabetes com danos em órgãos finais	9	4.3
Hemiplegia	23	11
Doença renal moderada a grave	23	11
Tumor	23	11

Tumor sólido metastático	7	3.3
Leucemia	1	0.5

Valores expressos em n e % para as variáveis categóricas.

As tabelas 2, 3 mostram o estado funcional dos pacientes, a gravidade das comorbidades e prevalência de desnutrição e risco de desnutrição separados por faixas etárias (<85 anos vs. ≥85 anos). O maior escore de ICC ($3,05 \pm 2,18$; $p = 0,002$) foi observado no grupo <85 anos.

Tabela 2 - Características dos participantes por faixa etária.

Variáveis	Idade				
	<85		≥85		p
	n=101		n=108		
Média	DP	Média	DP		
Idade (anos)	77.29	5.37	91.13	3.57	<0.001
Escolaridade (anos)	10	3.43	9.514	3.27	0.325
Índice Barthel (escore)	15.78	4.03	15.84	3.34	0.906
Índice de Comorbidade de Charlson (escore)	3.05	2.18	2.21	1.75	0.002
Desnutrido	3.84	2.47	2.13	1.59	
Em risco de desnutrição	3.09	2.31	2.30	1.87	0.154*
Estado nutricional normal	2.44	1.45	2.00	1.57	

Os valores são expressos como média e DP para variáveis contínuas. *P-valor da comparação entre os grupos de estado nutricional. Os valores de p são resultados da ANOVA.

Tabela 3 – Estado nutricional dos participantes por idade segundo sexo e estado civil.

Estado Nutricional	Variáveis	<85		≥85		Significância
		n=101		n=108		
		n	%	n	%	
Desnutridos	Homens	5	26,3	6	40,0	0,316 $\chi^2=0.717$
	Mulheres	14	73,7	9	60,0	
	Casados/ coabitantes	6	31,6	5	33,3	

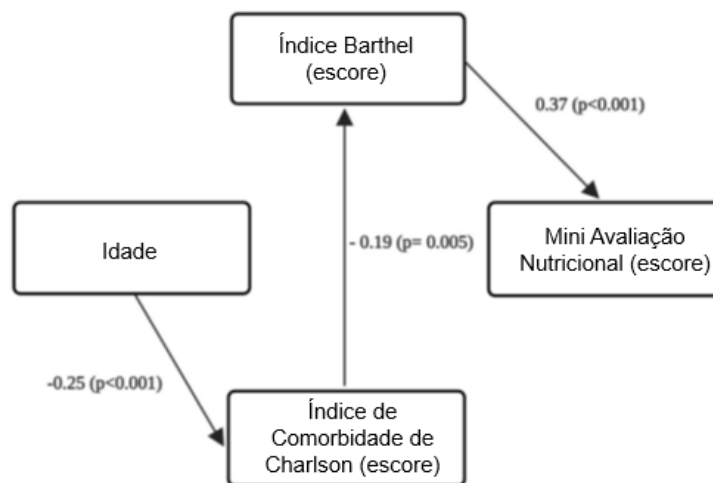
	Divorciados	5	26,3	0	0,0	
	Viúvos	8	42,1	10	66,7	
	Homens	28	50,9	15	21,7	
	Mulheres	27	49,1	54	78,3	0,001 $\chi^2=11.496$
Em risco de desnutrição	Casados/ coabitantes	24	43,6	16	23,2	
	Divorciados	10	18,2	8	11,6	
	Viúvos	18	32,7	43	62,3	0,013 $\chi^2=10.825$
	Solteiros	3	5,5	2	2,9	
	Homens	12	44,4	6	25,0	
	Mulheres	15	55,6	18	75,0	0,123 $\chi^2=2.104$
Normal	Casados/ coabitantes	8	29,6	7	29,2	
	Divorciados	7	25,9	1	4,2	
	Viúvos	11	40,7	16	66,7	0,096 $\chi^2=6.338$
	Solteiros	1	3,7	0	0,0	

Os valores são expressos como n e % para variáveis categóricas. Significância de acordo com o teste Qui-quadrado.

No entanto, não houve diferença no escore do ICC de acordo com o estado nutricional nas duas faixas etárias ($p = 0,154$). Entre os homens mais velhos, 40% eram desnutridos, enquanto 60% das mulheres da mesma faixa etária eram desnutridas. Entre os longevos, 21,7% dos homens e 78,3% das mulheres estavam em risco de desnutrição. Não foi encontrada diferença significativa no estado nutricional entre homens e mulheres ($X^2 = 0,080$; $p = 0,961$) ou entre o estado civil ($X^2 = 1.926$; $p = 0,926$). A Figura 14 apresenta os resultados da análise de trajetória, cujos

índices de ajuste foram considerados satisfatórios: $X^2/df = 2,416$; CFI = 0,974; GFI = 0,861; TLI = 0,800; RMSEA = 0,08 (IC90% 0,03–0,13; $p = 0,134$). As variáveis consideradas no modelo ajustado foram Idade, ICC e IB. O escore IB foi a única variável com efeito médio direto positivo e significativo no escore do MNA ($\beta = 0,37$; $p < 0,001$). A pontuação ICC teve um pequeno efeito negativo direto na pontuação IB ($\beta = -0,19$; $p < 0,005$) e a idade teve um pequeno efeito negativo no escore do CCI ($\beta = -0,25$; $p < 0,001$). O escore ICC também teve efeito indireto sobre o escore do MNA ($\beta = -0,07$; $p < 0,017$). Esse efeito indireto foi calculado pela multiplicação do resultado β do IB e do β do MNA. As demais trajetórias apresentadas previamente no modelo teórico (Figura 9) não foram estatisticamente significativas e foram retiradas do modelo ajustado.

Figura 14 - Modelo ajustado mostrando as associações significativas entre as variáveis.



5 DISCUSSÃO

A hiperglicemia e a HHcy são fatores que podem aumentar o risco para o declínio cognitivo e DA (Bello-Chavolla et al., 2019; Hasegawa et al., 2005). Além disso, a desnutrição pode impactar negativamente a funcionalidade da pessoa idosa (Norman et al., 2021). Entretanto, mudanças no estilo de vida, como por exemplo, prática de EF e manutenção do estado nutricional adequado podem minimizar ou mesmo prevenir esses danos.

5.1 Hiperglicemia e declínio cognitivo

Clinicamente, a rápida queda na glicemia em pacientes com diabetes, mesmo quando a glicemia está acima do normal, pode levar à hipoglicemia, incluindo sintomas de neuroglicopenia (Desimone & Weinstock, 2000). O mecanismo exato ainda não está claro, mas está possivelmente relacionado à regulação negativa da expressão de GLUT-1 e GLUT-3 no diabetes (Hou et al., 2007).

O GLUT-1, que é expresso e localizado nas células endoteliais da BHE, é utilizado como principal transportador de glicose do sangue para o cérebro (Thorens & Mueckler, 2010). Em seguida, o transporte de glicose do espaço extracelular para as células neuronais é realizado pelo GLUT-3, localizado na membrana da célula neuronal. Depois que está dentro da célula, a glicose é fosforilada em glicose-6-fosfato pela HK, uma enzima chave para a utilização de glicose na célula (Maher et al., 1994; Pardridge et al., 1990). A cascata descendente da quebra de glicose é principalmente mediada pela HK (Wilson, 2003), portanto, é razoável supor que qualquer mudança nesta enzima possa afetar o metabolismo da glicose. Nesse contexto, polimorfismos na GRN poderiam influenciar a atividade da HK e, conseqüentemente, alterar a síntese de GLUT-1, como nossos achados indicam. A GRN é uma proteína relacionada à inflamação e reparação de feridas, originada da PGRN (Townley et al., 2018). A mutação da PGRN tem sido associada a doenças neurodegenerativas, como a demência frontotemporal (Gass et al., 2006). Estudos de autópsia mostraram associações de PGRN e placas de β A (Gass et al., 2006; Gliebus et al., 2009). As placas de PGRN parecem ser mais densas nas regiões temporal e frontal e podem

predominar sobre a β A agregada. A importância fisiológica desta interação ainda não é completamente conhecida (Sui & Wilson, 2000), mas de acordo com nosso modelo de rede de genes, as ligações entre GRN, HK3 e HK2 podem auxiliar na elucidação desse fenômeno. Além disso, uma interação pós-traducional entre HK2 e SLC2A1, presente em nossos achados, poderia explicar o *downregulation* de GLUT-1. Portanto, a GRN disfuncional, que é um importante fator de crescimento celular associado à reparação de feridas e inflamação (He et al., 2003) pode afetar as interações de HK3 e HK2 e a síntese de GLUT-1. A HK3 e a HK2 disfuncionais, atenuando a síntese de GLUT-1, podem resultar em excesso de glicose no espaço extracelular no cérebro, causando regulação negativa dos transportadores GLUT-1 e GLUT-3. Em resumo, esses mecanismos afetariam o metabolismo de astrócitos e neurônios (Binderup et al., 2013).

Evidências sugerem que a hiperglicemia crônica reduz o transporte intracelular de glicose em pacientes com diabetes (Brown, 2000). Como mecanismo de proteção, a diminuição do influxo de glicose pode diminuir o efeito citotóxico do alto teor de glicose (Kolb et al., 2020). Foi sugerido que a redução do transporte de glicose está relacionada à regulação negativa da isoforma GLUT-1 de 55 kDa (presente em microvasos) e GLUT-3 em pacientes com DA, que são os principais fatores que afetam o transporte e metabolismo de glicose no cérebro (Choeiri et al., 2002; Mooradian et al., 1997). Em um estudo com modelo de rato diabético, a hiperglicemia crônica regulou negativamente os níveis de expressão gênica de GLUT-1 e GLUT-3 no cérebro (Hou et al., 2007). A regulação negativa da expressão de GLUT-1 e GLUT-3 pode ser uma reação adaptativa do corpo para evitar a entrada excessiva de glicose que pode levar a danos celulares (Hou et al., 2007).

É bem conhecido que o transporte de glicose da circulação periférica através da BHE e células endoteliais capilares para o fluido intersticial e tecido cerebral são processos em grande parte independentes de insulina (Rhea et al., 2018). Muitos estudos epidemiológicos indicam que a resistência periférica à insulina e o diabetes são fatores de risco para a DA (Ahtiluoto et al., 2010; Z. Chen & Zhong, 2013; Domínguez et al., 2012; Hsu et al., 2011; Leibson et al., 1997; Luchsinger et al., 2004; V. K. Sharma & Singh, 2020). No entanto, não se sabe se a desregulação de glicose no cérebro é uma característica fundamental da DA e se está relacionada à gravidade da doença DA ou à expressão de sintomas (Hoyer, 2000).

Em pacientes com DA, vários componentes da via de sinalização da insulina são anormais, incluindo genes que codificam peptídeos de insulina, IGF-1 e IGF-2 e seus receptores (Frater et al., 2018; Werner & LeRoith, 2014). Há evidências de que a sinalização anormal da insulina pode contribuir para o comprometimento cognitivo leve e a DA, mas as implicações dessas anormalidades ainda não foram elucidadas (Talbot et al., 2012). Alguns estudos mostraram uma redução na captação de glicose pelo cérebro em regiões vulneráveis à patologia da DA, como o hipocampo e córtex (Herholz, 2010; Kyrntata et al., 2021). Não está claro se uma falha geral na regulação do metabolismo da glicose no cérebro é um fator etiopatogênico chave na DA e se as anormalidades da homeostase da glicose cerebral na DA estão relacionadas à concentração periférica de glicose (Kyrntata et al., 2021).

Uma vez que GRN disfuncional pode afetar as interações de HK3 e HK2, também pode resultar em excesso de glicose no espaço extracelular no cérebro. Esses mecanismos levariam a uma redução de GLUT-1, afetando astrócitos e neurônios (Binderup et al., 2013). Além disso, alterações em HK3 e HK2 também parecem afetar a expressão de GLUT-1 por meio da modificação pós-translacional de SLC2A1. Portanto, é razoável supor que a hiperglicemia periférica desencadeia uma regulação negativa dos transportadores GLUT no cérebro. Esse modelo hipotético destaca duas consequências: 1) a hiperglicemia no cérebro pode desencadear neuroinflamação, especialmente influenciada por citocinas pró-inflamatórias, reduzindo a GLUT; e 2) o suprimento de combustível aos neurônios pode ser limitado devido a poucos transportadores GLUT-1, levando-os à apoptose e, conseqüentemente, à DA.

5.2 Hiperhomocisteinemia e exercício físico na Doença de Alzheimer

De acordo com o *String*, a CBS está associada a MTR, MTHFR, ONS3, APOE e MAPT. A CBS catalisa a produção de L-cistationina a partir de L-serina e L-homocisteína na cadeia de síntese de cisteína, bem como a formação de sulfeto de hidrogênio, mas falhas na CBS podem levar a HHcy. Um estudo com camundongos portadores de uma mutação na CBS mostrou um aumento significativo dos níveis séricos de Hcy no cérebro. O mesmo estudo mostrou correlações entre os níveis periféricos de Hcy e um aumento nos níveis de tecido cerebral de β A. Uma vez que o β A desempenha um papel central na patogênese da DA, os resultados mostram um mecanismo plausível subjacente ao maior risco para a DA em HHcy (Balke et al., 2019).

A HHcy, como um fator de risco independente, pode piorar a patogênese e a progressão da DA e de outras doenças neurodegenerativas (Hasegawa et al., 2005; Kamat et al., 2013, 2016). Em idosos, a HHcy pode estar associada ao envelhecimento biológico e ao comprometimento cognitivo (Kamat et al., 2016; Polito et al., 2016). A HHcy aumenta a necrose em cérebros afetados por isquemia/reperfusão ou acidente vascular cerebral (Endres et al., 2005; Zhao et al., 2016). Além disso, a HHcy ou a interrupção do metabolismo da Hcy pode interferir no potencial de regeneração e reparação de tecidos no sistema nervoso central (Currò et al., 2015).

A HHcy é proposta como causa de toxicidade relacionada ao estresse oxidativo, aparentemente mediada pelo seu grupo tiol altamente reativo (Lipton et al., 1997). A elevação nos níveis de Hcy aumenta o estresse oxidativo pela geração de espécies reativas de oxigênio e inibição da glutathione peroxidase (Handy et al., 2005). Espécies reativas de oxigênio podem causar diretamente a disfunção endotelial. Em resposta ao alto nível de Hcy, as células endoteliais geram ON para favorecer a formação de S-nitroso-homocisteína, que tem um mecanismo protetor contra os efeitos adversos da Hcy (Li et al., 2011). No entanto, com a exposição crônica à Hcy, a produção de ON tende a diminuir, o que resultaria no estímulo da proliferação e migração de células do músculo liso vascular, vasoconstrição, adesão e ativação de leucócitos e plaquetas (Caramori & Zago, 2000). O aumento do estresse oxidativo, da

reação inflamatória e a redução da biodisponibilidade de ON representam os efeitos celulares mais importantes promovidos pela Hcy (Weiss et al., 2002). Outro mecanismo molecular potencial pelo qual a Hcy pode prejudicar a via ONS é inibindo a atividade da enzima dimetilarginina-dimetilamino-hidrolase, aumentando o acúmulo de dimetilarginina assimétrica e, subsequentemente, reduzindo a síntese de ON pelas células endoteliais e pelos segmentos aórticos (Stühlinger et al., 2001).

O EF parece estar relacionado ao aumento da neurogênese hipocampal, plasticidade sináptica, fluxo sanguíneo cerebral e a uma diminuição da atrofia relacionada à idade em áreas do cérebro, como o hipocampo (Clark et al., 2011; Erickson et al., 2011; Ratey & Loehr, 2011). Atualmente, há uma crescente preocupação com a neuroinflamação, que indica uma resposta inflamatória mediada por citocinas, que se origina pela regulação de diferentes tipos de células, incluindo células imunes e neurais, para proteger o cérebro de insultos locais e periféricos (Guarnieri et al., 2020). No entanto, fortes evidências mostram que a produção crônica de citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) por longos períodos, pode desencadear um processo de neurodegeneração (Becher et al., 2017). Além disso, em contraste com a resposta neuroinflamatória, a ciclo-oxigenase tipo 2 (Cox-2) neuronal é marcadamente aumentada em astrócitos e na microglia e também contribui para a neuroinflamação (López & Ballaz, 2020). Esse processo pode ser explicado pelo papel da Cox-2 como oxigenase, que produz naturalmente superóxido quando ativada enzimaticamente. De acordo com essa hipótese, as respostas inflamatórias relacionadas a prostanoídes e/ou espécies reativas de oxigênio podem ser responsáveis pelo estresse oxidativo e, conseqüentemente, pela neuroinflamação (Guan & Wang, 2019).

O EF aumenta a produção e liberação de neurotrofinas e fatores de crescimento, como o IGF-1, BDNF e EGF, que modulam a sobrevivência e crescimento neuronal, melhorando a função cognitiva (Chan et al., 2008). De fato, um estudo em camundongos com DA mostrou que o EF promoveu a neurogênese adulta no hipocampo, reduziu a carga de β A e aumentou os níveis de BDNF, IL-6 e marcadores sinápticos, melhorando a cognição (Choi et al., 2018). A prática regular de EF também aumenta a quantidade de PGC-1 α no hipocampo a longo prazo (Marosi et al., 2012). O PGC-1 α estimula a produção de novas mitocôndrias e pode desempenhar um papel importante na regulação do equilíbrio oxidativo nas células

neuronal, já que é necessário para ativar a expressão gênica de várias enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase 1 e 2 e a glutathione peroxidase (St-Pierre et al., 2006).

É documentado que o EF também estimula a liberação de ON pelas células endoteliais e musculares esqueléticas (Tsukiyama et al., 2017). Há também considerável evidência mostrando a contribuição do ON para a regulação da pressão arterial após exercícios (Dyakova et al., 2015; Nosarev et al., 2014). O ON foi descoberto como um fator de relaxamento derivado do endotélio e pode desempenhar um papel importante não apenas no relaxamento endotelial, mas também na prevenção da disfunção das células endoteliais (Nosarev et al., 2014; Zhao et al., 2015). O ON produzido pela enzima óxido nítrico sintase 3 (ONS3) nas células endoteliais e produzido pela ONS1 (ONS neuronal), ONS2 (ONS induzível) e ONS3 nas células musculares esqueléticas são sintetizados a partir de L-arginina. As células musculares esqueléticas apresentam uma expressão significativa de ONS1 e ONS3 (Balke et al., 2019). Tsukiyama et al. (2017) mostraram que exercícios realizados cinco vezes por semana, durante quatro semanas, parecem aumentar os níveis de ON, reduzir a pressão arterial e aumentar a expressão de enzimas antioxidantes em adultos. Os autores evidenciaram que um aumento significativo na expressão de ON foi observada após a intervenção com exercícios em comparação com o período pré-intervenção. A pressão arterial diminuiu significativamente e a produção de enzimas antioxidantes via sirtuína 3 aumentou, sugerindo que a prática de exercícios pode ser um fator importante para a prevenção de doenças, induzindo ON intrínseco e enzimas antioxidantes (Tsukiyama et al., 2017).

Melhorias na vasodilatação dependente do endotélio ocorrem após um período de quatro semanas de EF (Kingwell et al., 1997). Essas mudanças resultam em um aumento na disponibilidade de ON no sangue (Delp & Laughlin, 1997; Kingwell et al., 1997). A disponibilidade de ON deve-se ao aumento da expressão de ONS a partir de células endoteliais (Johnson et al., 2001; Yang et al., 2002). Em relação às propriedades antiaterogênicas do ON e à liberação prejudicada de ON promovida pela HHcy, a prática de exercícios pode restaurar a capacidade do endotélio de liberar ON e, assim, atenuar a disfunção endotelial. De acordo com (Emsley et al., 1999), exercícios melhoraram a função endotelial na aorta de ratos quando expostos a níveis elevados de Hcy, o que coincide com aumentos no conteúdo e atividade da ONS.

Essas observações sugerem que o EF pode ser um mecanismo importante pelo qual a disponibilidade de ON pode ser maximizada e, assim, levando a um risco reduzido nas complicações associadas à exposição ao HHcy. Não há consenso na intensidade ou período para o impacto do exercício no nível de Hcy (Hayward et al., 2003). No entanto, um estudo mostrou que os níveis de Hcy diminuíram cerca de 5% em idosos alocados em grupos de exercícios de baixa e alta intensidade após seis meses de intervenção (Vincent et al., 2003).

Devido às evidências emergentes que suportam um papel fundamental para distúrbios vasculares na etiologia da DA, foi hipotetizado que níveis elevados de Hcy periférica também desempenham um papel na patogênese do declínio cognitivo relacionado à idade e da DA. O suporte direto para essa hipótese foi fornecido por estudos que mostraram que os níveis séricos de Hcy eram mais altos em pacientes com comprometimento cognitivo leve e DA em comparação com controles saudáveis (Chen et al., 2015; Ma et al., 2017). Além do aumento do risco para a DA, a HHcy também está associada ao desempenho ruim em testes objetivos de função cognitiva em estudos caso-controle e transversais de pacientes com DA e estudos populacionais de idosos que vivem em comunidade (Bell et al., 1992; McCaddon et al., 1998).

Além disso, um dos principais determinantes da Hcy sérica, especialmente em idosos, é a ingestão de vitaminas do complexo B (Durga et al., 2007). O ácido fólico, a vitamina B12 e a vitamina B6 são necessários como substratos ou cofatores de várias enzimas envolvidas no metabolismo da Hcy. Deficiências dessas vitaminas causam HHcy (Hama et al., 2020). Dessa forma, a suplementação de vitaminas pode reduzir significativamente as concentrações periféricas de Hcy (DiFrancisco-Donoghue et al., 2012). Alguns autores especulam que a ingestão adequada de vitaminas B6, B12 e folato pode ajudar a manter baixas as concentrações de Hcy e apoiar a demanda aumentada no metabolismo durante o exercício de alta intensidade (Dankner et al., 2007; König et al., 2003; Smith & Refsum, 2016; Williams & Schalinske, 2010). Em resumo, a redução do risco de doenças vasculares pode promover proteção adicional ao cérebro, assim como ao coração (Zaric et al., 2019), e o EF pode ser um fator protetor importante associado à melhora do funcionamento sistêmico.

5.3 Desnutrição e estado funcional em idosos

Na terceira etapa deste trabalho explorou-se as associações entre o estado nutricional, estado funcional, comorbidades, idade e gênero em idosos que recebem assistência do serviço de enfermagem domiciliar. O principal achado é que o estado funcional está diretamente associado ao estado nutricional e as comorbidades estão indiretamente associadas ao estado nutricional na população estudada.

A desnutrição é um importante problema de saúde pública observado com mais frequência em idosos em comparação com a população em geral (Kocatürk et al., 2022). O presente estudo mostrou que 15,3% dos homens e 16,8% das mulheres estavam desnutridos e que a maioria dos participantes estava em risco de desnutrição. Tem sido relatado que fatores ou determinantes de saúde, ambientais e sociais estão conectados com o risco de desnutrição em idosos. Especialmente os idosos viúvos são os mais desnutridos ou estão mais em risco de desnutrição. Este estudo não encontrou uma associação significativa entre estado civil e estado nutricional. No entanto, 62,3% dos participantes ≥ 85 anos viúvos estavam em risco de desnutrição. Segundo Besora-Moreno et al. (2020), a viuvez está relacionada a hábitos alimentares ruins e menos prazer em comer.

O presente estudo também mostrou um efeito indireto do ICC na pontuação do MNA. A correlação entre desnutrição e comorbidades é bem conhecida e estudos anteriores relataram que idosos desnutridos têm pontuações mais altas no ICC (Miettinen et al., 2017; Tsuji et al., 2019). A comorbidade mais prevalente encontrada nos participantes do estudo atual foi a demência (29,5%). Sanders et al. (2016) mostraram que a desnutrição está associada a sintomas mais graves de demência e que idosos com pontuações mais altas no MNA provavelmente teriam habilidades cognitivas mais elevadas ao longo da demência do que aqueles com pontuações mais baixas no MNA.

A desnutrição tem sido associada a um mau estado funcional, pois é um contribuinte importante para o aumento da vulnerabilidade ao desenvolvimento de resultados negativos de saúde, perda de independência e mortalidade (Boulos et al., 2016; Guigoz, 2006). A preparação das refeições e as dificuldades na alimentação parecem ser a principal causa de desnutrição em idosos com mau estado funcional

(Bakhtiari et al., 2020). Nosso estudo mostrou um efeito positivo e significativo do estado funcional no escore do MNA. De fato, esses achados estão em acordo com estudos anteriores. O escore do MNA e estado funcional estão positivamente correlacionados, e é demonstrado que tanto o estado nutricional quanto o funcional pioram com a idade (Schrader et al., 2014; Villafañe et al., 2016). Uma possível explicação de como o estado nutricional afeta o estado funcional poderia ser que a baixa ingestão de energia e especialmente de proteínas leva a perda de músculos e força e conseqüente perda da função diária (Tanimoto et al., 2013). A prevenção e o tratamento de doenças relacionadas à idade podem ser feitos por meio de intervenções nutricionais, que consideram os recursos materiais e humanos necessários, como a presença de nutricionistas qualificados para conduzir avaliações e intervenções eficazes de rotina necessárias para a manutenção da saúde adequada de adultos mais velhos que recebem serviços de enfermagem em casa.

5.4 Aplicações práticas e limitações

Os achados desta tese fortalecem a importância de hábitos de vida saudáveis, como a prática de EF e uma boa nutrição, na manutenção da saúde e função cognitiva de idosos. Em particular, controlar os níveis de glicose sanguínea, reduzir os níveis de Hcy e evitar a desnutrição podem ajudar a preservar a função cognitiva e reduzir o risco de declínio cognitivo.

O EF promove melhorias no metabolismo da glicose periférica em idosos. O exercício aeróbico, em particular, está associado a uma redução na RI e a um aumento no transporte de glicose para as células periféricas e cerebrais em idosos (Robinson et al., 2017, 2018). Essas melhorias são mediadas, em parte, pela expressão e translocação dos GLUTs. Por exemplo, a prática de EF melhorou as funções de aprendizado e memória em ratos com DM2, aumentando os níveis de GLUT-1, GLUT-3 e GLUT-4 no SNC (Pang et al., 2019; Tian et al., 2023). Além disso, o EF tem sido associado a um aumento na produção de fatores neurotróficos, que desempenham um papel crucial na sobrevivência e no crescimento de neurônios, promovendo a plasticidade neuronal (Chan et al., 2008).

Além do EF, a dieta desempenha um papel crucial na regulação do metabolismo dos indivíduos idosos (Roberts & Rosenberg, 2006). Intervenções dietéticas com suplementação de vitaminas B, como ácido fólico e vitamina B12, têm sido associadas a efeitos benéficos na saúde cognitiva e na prevenção de doenças neurodegenerativas (Chen et al., 2021). Essas vitaminas desempenham um papel importante na redução dos níveis de Hcy, um fator de risco para doenças cardiovasculares e cognitivas (Tinelli et al., 2019). Dessa forma, é fundamental implementar intervenções personalizadas que promovam a saúde física e mental dos idosos.

Embora fatores como o estilo de vida, exercícios e nutrição adequada, sejam críticos para a saúde cognitiva, diferenças individuais na genética, estado de saúde e hábitos podem afetar a eficácia dessas intervenções (Gómez-Gómez & Zapico, 2019). Por exemplo, indivíduos com predisposição ao declínio cognitivo podem se beneficiar de intervenções mais direcionadas, como o EF, cognitivo e/ou medicação (Cho & Kim, 2019). Portanto, abordagens personalizadas que considerem essas diferenças

individuais podem ser mais eficazes na promoção da saúde cognitiva e na prevenção do declínio cognitivo.

Os estudos oriundos da presente tese, entretanto, apresentam algumas limitações. Uma limitação potencial da primeira e segunda etapa é que foram realizadas utilizando modelos de rede de bioinformática, ao invés de estudos clínicos. Embora os modelos de rede possam ser úteis para identificar possíveis caminhos e conexões entre certos fatores, eles podem não refletir com precisão as complexidades das interações do mundo real. Além disso, ambos os estudos se baseiam em dados pré-existentes que podem ser incompletos ou enviesados, além de serem dinâmicos, o que significa que podem mudar de acordo com o surgimento de novas publicações. Apesar dos achados promissores do primeiro e segundo estudo, os mecanismos relacionados ao aumento da expressão gênica não necessariamente alteram os níveis de proteínas, uma vez que existem etapas entre a transcrição e a tradução que oferecem diversas oportunidades de regulação. Mecanismos pós-transcricionais são de extrema importância para determinar os níveis de proteínas produzidas a partir de uma determinada quantidade de mRNA (Schwanhäusser et al., 2011). Portanto, os achados devem ser interpretados com cautela. Com relação à terceira etapa, trata-se de um estudo transversal, o que significa que não se pode estabelecer causalidade entre desnutrição e estado funcional prejudicado. Além do mais, o estudo incluiu apenas idosos que receberam serviços de enfermagem domiciliar, portanto, os resultados podem não ser generalizáveis para outras populações. Ademais, a avaliação de comorbidade foi baseada apenas em informações de prontuários médicos. E, finalmente, a ingestão alimentar não foi avaliada; portanto, as razões para o risco de desnutrição não puderam ser identificadas.

6 CONCLUSÃO

A regulação negativa dos transportadores GLUT-1 e GLUT-3 pode causar danos neuronais e declínio cognitivo, incluindo a DA, em casos de hiperglicemia periférica crônica. Além disso, a HHcy representa um fator de risco independente para diversas doenças, incluindo a DA. A prática de EF pode ajudar a reduzir o risco de complicações associadas à HHcy, devido ao aumento da disponibilidade de ON. Por fim, a gravidade das comorbidades tem um impacto direto no status funcional de idosos que recebem assistência domiciliar de enfermagem, o qual afeta diretamente o status nutricional.

Em síntese, esta tese pode subsidiar, ainda que parcialmente, estratégias para a formulação de políticas públicas de prevenção e promoção da saúde dos idosos, uma vez traz achados expressivos sobre mudanças no estilo vida e como tais mudanças podem impactar positivamente no processo de envelhecimento, evitando assim os grandes custos sociais e econômicos gerados pelo envelhecimento não saudável da população. Embora as análises *in silico* aqui apresentadas sejam um importante ponto de partida, mais estudos são necessários acerca dos temas para se investigar melhor as associações aqui expostas.

REFERÊNCIAS

- Agarwalla, R., Saikia, A., & Baruah, R. (2015). Assessment of the nutritional status of the elderly and its correlates. *Journal of Family and Community Medicine*, *22*(1), 39. <https://doi.org/10.4103/2230-8229.149588>
- Ahtiluoto, S., Polvikoski, T., Peltonen, M., Solomon, A., Tuomilehto, J., Winblad, B., Sulkava, R., & Kivipelto, M. (2010). Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: A population-based neuropathologic study. *Neurology*, *75*(13), 1195–1202. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f4d7f8>
- Alzheimer's Association. (2022). 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, *18*(4), 700–789. <https://doi.org/10.1002/alz.12638>
- Amarya, S., Singh, K., & Sabharwal, M. (2015). Changes during aging and their association with malnutrition. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*, *6*(3), 78–84. <https://doi.org/10.1016/j.jcgg.2015.05.003>
- American Diabetes Association. (2019). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019*. *Diabetes Care*, *42*(Supplement_1), S13–S28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
- An, Y., Varma, V. R., Varma, S., Casanova, R., Dammer, E., Pletnikova, O., Chia, C. W., Egan, J. M., Ferrucci, L., Troncoso, J., Levey, A. I., Lah, J., Seyfried, N. T., Legido-Quigley, C., O'Brien, R., & Thambisetty, M. (2018). Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(3), 318–329. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.011>
- Australian Bureau of Statistics. (2021). *Sample Size Calculator*. <https://www.abs.gov.au/websitedbs/d3310114.nsf/home/sample+size+calculator>
- Bakhtiari, A., pourali, M., & Omidvar, S. (2020). Nutrition assessment and geriatric associated conditions among community dwelling Iranian elderly people. *BMC Geriatrics*, *20*(1), 278. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01668-8>
- Balke, J. E., Zhang, L., & Percival, J. M. (2019). Neuronal nitric oxide synthase (nNOS) splice variant function: Insights into nitric oxide signaling from skeletal muscle. *Nitric Oxide*, *82*, 35–47. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2018.11.004>
- Bardon, L. A., Streicher, M., Corish, C. A., Clarke, M., Power, L. C., Kenny, R. A., O'Connor, D. M., Laird, E., O'Connor, E. M., Visser, M., Volkert, D., Gibney, E. R., & MaNuEL Consortium. (2018). Predictors of Incident Malnutrition in Older Irish Adults from the Irish Longitudinal Study on Ageing Cohort—A MaNuEL study. *The Journals of Gerontology: Series A*. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly225>
- Bar-Tur, L. (2021). Fostering Well-Being in the Elderly: Translating Theories on Positive Aging to Practical Approaches. *Frontiers in Medicine*, *8*, 517226. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.517226>
- Bell, I. R., Edman, J. S., Selhub, J., Morrow, F. D., Marby, D. W., Kayne, H. L., & Cole, J. O. (1992). Plasma homocysteine in vascular disease and in nonvascular

dementia of depressed elderly people. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 86(5), 386–390. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1992.tb03285.x>

Bello-Chavolla, O. Y., Antonio-Villa, N. E., Vargas-Vázquez, A., Ávila-Funes, J. A., & Aguilar-Salinas, C. A. (2019). Pathophysiological Mechanisms Linking Type 2 Diabetes and Dementia: Review of Evidence from Clinical, Translational and Epidemiological Research. *Current Diabetes Reviews*, 15(6), 456–470. <https://doi.org/10.2174/1573399815666190129155654>

Besora-Moreno, M., Llauradó, E., Tarro, L., & Solà, R. (2020). Social and Economic Factors and Malnutrition or the Risk of Malnutrition in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*, 12(3), 737. <https://doi.org/10.3390/nu12030737>

Biessels, G. J., & Despa, F. (2018). Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: Mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(10), 591–604. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0048-7>

Biessels, G. J., Nobili, F., Teunissen, C. E., Simó, R., & Scheltens, P. (2020). Understanding multifactorial brain changes in type 2 diabetes: A biomarker perspective. *The Lancet Neurology*, 19(8), 699–710. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30139-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30139-3)

Binderup, T., Knigge, U., Federspiel, B., Sommer, P., Hasselby, J., Loft, A., & Kjaer, A. (2013). Gene Expression of Glucose Transporter 1 (GLUT1), Hexokinase 1 and Hexokinase 2 in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Correlation with F-18-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Cellular Proliferation. *Diagnostics*, 3(4), 372–384. <https://doi.org/10.3390/diagnostics3040372>

Blennow, K., de Leon, M. J., & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 368(9533), 387–403. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69113-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69113-7)

Blom, H. J., & Smulders, Y. (2011). Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 34(1), 75–81. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9177-4>

Blondell, S. J., Hammersley-Mather, R., & Veerman, J. L. (2014). Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*, 14(1), 510. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-510>

Boersma, P., Black, L. I., & Ward, B. W. (2020). Prevalence of Multiple Chronic Conditions Among US Adults, 2018. *Preventing Chronic Disease*, 17, 200130. <https://doi.org/10.5888/pcd17.200130>

Bonetti, F., Brombo, G., Magon, S., & Zuliani, G. (2015). Cognitive Status According to Homocysteine and B-Group Vitamins in Elderly Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(6), 1158–1163. <https://doi.org/10.1111/jgs.13431>

- Boulos, C., Salameh, P., & Barberger-Gateau, P. (2016). Malnutrition and frailty in community dwelling older adults living in a rural setting. *Clinical Nutrition*, *35*(1), 138–143. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.01.008>
- Brown, G. K. (2000). Glucose transporters: Structure, function and consequences of deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *23*(3), 237–246. <https://doi.org/10.1023/A:1005632012591>
- Brustolin, S., Giugliani, R., & Félix, T. M. (2010). Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *43*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2009007500021>
- Buntinx, F., Niclaes, L., Suetens, C., Jans, B., Mertens, R., & Van den Akker, M. (2002). Evaluation of Charlson's comorbidity index in elderly living in nursing homes. *Journal of Clinical Epidemiology*, *55*(11), 1144–1147. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(02\)00485-7](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(02)00485-7)
- Butterfield, D. A., Di Domenico, F., & Barone, E. (2014). Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: A key role for oxidative stress in brain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, *1842*(9), 1693–1706. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.06.010>
- Byrne, B. M. (2010). *Structural equation modeling with AMOS: Basic concepts, applications, and programming* (2nd ed). Routledge.
- Cao, J., & Yan, Q. (2012). Histone Ubiquitination and Deubiquitination in Transcription, DNA Damage Response, and Cancer. *Frontiers in Oncology*, *2*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00026>
- Caramori, P. R., & Zago, A. J. (2000). Endothelial dysfunction and coronary artery disease. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, *75*(2), 163–182. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2000000800009>
- Cerf, M. E. (2013). Beta Cell Dysfunction and Insulin Resistance. *Frontiers in Endocrinology*, *4*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00037>
- Ceriello, A., & Prattichizzo, F. (2021). Variability of risk factors and diabetes complications. *Cardiovascular Diabetology*, *20*(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01289-4>
- Chakravarti, D., LaBella, K. A., & DePinho, R. A. (2021). Telomeres: History, health, and hallmarks of aging. *Cell*, *184*(2), 306–322. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.028>
- Chan, K. L., Tong, K. Y., & Yip, S. P. (2008). Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and health-related lifestyle in healthy human subjects. *Neuroscience Letters*, *447*(2–3), 124–128. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.10.013>
- Chantanachai, T., Sturnieks, D. L., Lord, S. R., Payne, N., Webster, L., & Taylor, M. E. (2021). Risk factors for falls in older people with cognitive impairment living in the

community: Systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 71, 101452. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101452>

Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40(5), 373–383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)

Chen, H., Liu, S., Ge, B., Zhou, D., Li, M., Li, W., Ma, F., Liu, Z., Ji, Y., & Huang, G. (2021). Effects of Folic Acid and Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Impairment and Inflammation in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized, Single-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *The Journal Of Prevention of Alzheimer's Disease*, 1–8. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.22>

Chen, H., Liu, S., Ji, L., Wu, T., Ma, F., Ji, Y., Zhou, Y., Zheng, M., Zhang, M., & Huang, G. (2015). Associations between Alzheimer's disease and blood homocysteine, vitamin B12, and folate: A case-control study. *Current Alzheimer Research*, 12(1), 88–94. <https://doi.org/10.2174/1567205012666141218144035>

Chen, Z., & Zhong, C. (2013). Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Progress in Neurobiology*, 108, 21–43. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.004>

Cho, M.-S., & Kim, J.-Y. (2019). Effects of exercise and nutrition education programs on motor function and eating habit in mild dementia patients. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 15(1), 88–94. <https://doi.org/10.12965/jer.1836632.316>

Choeiri, C., Staines, W., & Messier, C. (2002). Immunohistochemical localization and quantification of glucose transporters in the mouse brain. *Neuroscience*, 111(1), 19–34. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00619-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00619-4)

Choi, S. H., Bylykbashi, E., Chatila, Z. K., Lee, S. W., Pulli, B., Clemenson, G. D., Kim, E., Rompala, A., Oram, M. K., Asselin, C., Aronson, J., Zhang, C., Miller, S. J., Lesinski, A., Chen, J. W., Kim, D. Y., van Praag, H., Spiegelman, B. M., Gage, F. H., & Tanzi, R. E. (2018). Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model. *Science*, 361(6406), eaan8821. <https://doi.org/10.1126/science.aan8821>

Clark, P. J., Kohman, R. A., Miller, D. S., Bhattacharya, T. K., Brzezinska, W. J., & Rhodes, J. S. (2011). Genetic influences on exercise-induced adult hippocampal neurogenesis across 12 divergent mouse strains. *Genes, Brain and Behavior*, 10(3), 345–353. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2010.00674.x>

Clayton, P. T. (2006). B₆-responsive disorders: A model of vitamin dependency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 29(2–3), 317–326. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0243-2>

Corish, C. A., & Bardon, L. A. (2019). Malnutrition in older adults: Screening and determinants. *Proceedings of the Nutrition Society*, 78(3), 372–379. <https://doi.org/10.1017/S0029665118002628>

- Cras, P., Kawai, M., Lowery, D., Gonzalez-DeWhitt, P., Greenberg, B., & Perry, G. (1991). Senile plaque neurites in Alzheimer disease accumulate amyloid precursor protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *88*(17), 7552–7556. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.17.7552>
- Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2, Bautmans, I., Baeyens, J.-P., ... Schols, J. (2019). Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, *48*(1), 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- Currò, M., Trovato-Salinaro, A., Gugliandolo, A., Koverech, G., Lodato, F., Caccamo, D., Calabrese, V., & Ientile, R. (2015). Resveratrol protects against homocysteine-induced cell damage via cell stress response in neuroblastoma cells. *Journal of Neuroscience Research*, *93*(1), 149–156. <https://doi.org/10.1002/jnr.23453>
- Damião, R., Santos, Á. da S., Matijasevich, A., & Menezes, P. R. (2017). Factors associated with risk of malnutrition in the elderly in south-eastern Brazil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, *20*(4), 598–610. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700040004>
- Dankner, R., Chetrit, A., Dror, G. K., & Sela, B.-A. (2007). Physical activity is inversely associated with total homocysteine levels, independent of C677T MTHFR genotype and plasma B vitamins. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, *29*(4), 219–227. <https://doi.org/10.1007/s11357-007-9041-0>
- de Sire, A., Ferrillo, M., Lippi, L., Agostini, F., de Sire, R., Ferrara, P. E., Raguso, G., Riso, S., Rocuzzo, A., Ronconi, G., Invernizzi, M., & Migliario, M. (2022). Sarcopenic Dysphagia, Malnutrition, and Oral Frailty in Elderly: A Comprehensive Review. *Nutrients*, *14*(5), 982. <https://doi.org/10.3390/nu14050982>
- Delp, M. D., & Laughlin, M. H. (1997). Time course of enhanced endothelium-mediated dilation in aorta of trained rats: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *29*(11), 1454–1461. <https://doi.org/10.1097/00005768-199711000-00011>
- Deminice, R., Ribeiro, D. F., & Frajacom, F. T. T. (2016). The Effects of Acute Exercise and Exercise Training on Plasma Homocysteine: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, *11*(3), e0151653. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151653>
- Desimone, M. E., & Weinstock, R. S. (2000). Hypoglycemia. In K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, ... D. P. Wilson (Eds.), *Endotext*. MDText.com, Inc. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279137/>
- Deslandes, A., Moraes, H., Ferreira, C., Veiga, H., Silveira, H., Mouta, R., Pompeu, F. A. M. S., Coutinho, E. S. F., & Laks, J. (2009). Exercise and Mental Health: Many Reasons to Move. *Neuropsychobiology*, *59*(4), 191–198. <https://doi.org/10.1159/000223730>

- Di Micco, R., Krizhanovsky, V., Baker, D., & d'Adda di Fagagna, F. (2021). Cellular senescence in ageing: From mechanisms to therapeutic opportunities. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *22*(2), 75–95. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00314-w>
- DiFrancisco-Donoghue, J., Lamberg, E. M., Rabin, E., Elokda, A., Fazzini, E., & Werner, W. G. (2012). Effects of exercise and B vitamins on homocysteine and glutathione in Parkinson's disease: A randomized trial. *Neuro-Degenerative Diseases*, *10*(1–4), 127–134. <https://doi.org/10.1159/000333790>
- Domínguez, R. O., Marschoff, E. R., González, S. E., Repetto, M. G., & Serra, J. A. (2012). Type 2 diabetes and/or its treatment leads to less cognitive impairment in Alzheimer's disease patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *98*(1), 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.05.013>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M.-O., Jicha, G. A., Nordberg, A., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, *13*(6), 614–629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
- Durga, J., van Boxtel, M. P. J., Schouten, E. G., Kok, F. J., Jolles, J., Katan, M. B., & Verhoef, P. (2007). Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: A randomised, double blind, controlled trial. *Lancet (London, England)*, *369*(9557), 208–216. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60109-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60109-3)
- Dyakova, E. Y., Kapilevich, L. V., Shylko, V. G., Popov, S. V., & Anfinogenova, Y. (2015). Physical exercise associated with NO production: Signaling pathways and significance in health and disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *3*, 19. <https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00019>
- Eglseer, D., Hoedl, M., & Schoberer, D. (2020). Malnutrition risk and hospital-acquired falls in older adults: A cross-sectional, multicenter study. *Geriatrics & Gerontology International*, *20*(4), 348–353. <https://doi.org/10.1111/ggi.13885>
- Emsley, A. M., Jeremy, J. Y., Gomes, G. N., Angelini, G. D., & Plane, F. (1999). Investigation of the inhibitory effects of homocysteine and copper on nitric oxide-mediated relaxation of rat isolated aorta: Homocysteine, copper and NO-mediated relaxation. *British Journal of Pharmacology*, *126*(4), 1034–1040. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702374>
- Endres, M., Ahmadi, M., Kruman, I., Biniszkiwicz, D., Meisel, A., & Gertz, K. (2005). Folate deficiency increases postischemic brain injury. *Stroke*, *36*(2), 321–325. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000153008.60517.ab>
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings*

of the National Academy of Sciences of the United States of America, 108(7), 3017–3022. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>

Esse, R., Barroso, M., Tavares de Almeida, I., & Castro, R. (2019). The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4), 867. <https://doi.org/10.3390/ijms20040867>

Ferrari Bravo, M., Gallo, F., Marchello, C., Boicelli, R., Lupi, S., Atzei, M., Brunetti, F., Casaretto, R., Dapelo, F., Gerevini, D., Leonardelli, E., Manno, A., Peri, E., Soave, P., Traversaro, A., Zampogna, A., Zunino, R., Stefanati, A., & Gabutti, G. (2018). Assessment of Malnutrition in Community-dwelling Elderly People: Cooperation among General Practitioners and Public Health. *Iranian Journal of Public Health*, 47(5), 633–640.

Ferrucci, L., & Fabbri, E. (2018). Inflammageing: Chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews Cardiology*, 15(9), 505–522. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2>

Finkelstein, J. D. (2000). Pathways and Regulation of Homocysteine Metabolism in Mammals. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, Volume 26(Number 03), 219–226. <https://doi.org/10.1055/s-2000-8466>

Fishwick, K. J., & Rylett, R. J. (2015). Insulin Regulates the Activity of the High-Affinity Choline Transporter CHT. *PLOS ONE*, 10(7), e0132934. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132934>

Fjell, A. M., Westlye, L. T., Grydeland, H., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., Holland, D., Dale, A. M., & Walhovd, K. B. (2013). Critical ages in the life course of the adult brain: Nonlinear subcortical aging. *Neurobiology of Aging*, 34(10), 2239–2247. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.04.006>

Fletcher, B., Gulanick, M., & Lamendola, C. (2002). Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus: *The Journal of Cardiovascular Nursing*, 16(2), 17–23. <https://doi.org/10.1097/00005082-200201000-00003>

Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., & Santoro, A. (2018). Inflammaging: A new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(10), 576–590. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>

Franceschini, A., Szklarczyk, D., Frankild, S., Kuhn, M., Simonovic, M., Roth, A., Lin, J., Minguez, P., Bork, P., von Mering, C., & Jensen, L. J. (2012). STRING v9.1: Protein-protein interaction networks, with increased coverage and integration. *Nucleic Acids Research*, 41(D1), D808–D815. <https://doi.org/10.1093/nar/gks1094>

Frasca, D., Diaz, A., Romero, M., & Blomberg, B. B. (2016). Ageing and obesity similarly impair antibody responses. *Clinical and Experimental Immunology*, 187(1), 64–70. <https://doi.org/10.1111/cei.12824>

- Frater, J., Lie, D., Bartlett, P., & McGrath, J. J. (2018). Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) as a marker of cognitive decline in normal ageing: A review. *Ageing Research Reviews*, *42*, 14–27. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.12.002>
- Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S., & Winblad, B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *The Lancet Neurology*, *3*(6), 343–353. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00767-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00767-7)
- Freychet, P. (2000). Insulin receptors and insulin actions in the nervous system. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, *16*(6), 390–392. [https://doi.org/10.1002/1520-7560\(200011/12\)16:6<390::AID-DMRR161>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1520-7560(200011/12)16:6<390::AID-DMRR161>3.0.CO;2-T)
- Fried, L. P. (2016). Investing in Health to Create a Third Demographic Dividend. *The Gerontologist*, *56*(Suppl 2), S167–S177. <https://doi.org/10.1093/geront/gnw035>
- Fulop, T., Larbi, A., Dupuis, G., Le Page, A., Frost, E. H., Cohen, A. A., Witkowski, J. M., & Franceschi, C. (2018). Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? *Frontiers in Immunology*, *8*, 1960. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01960>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Garcia, F. A. de O., Andrade, E. S. de, & Palmero, E. I. (2022). Insights on variant analysis in silico tools for pathogenicity prediction. *Frontiers in Genetics*, *13*, 1010327. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1010327>
- García-Casares, N., Gallego Fuentes, P., Barbancho, M. Á., López-Gigosos, R., García-Rodríguez, A., & Gutiérrez-Bedmar, M. (2021). Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment and Mediterranean Diet. A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(20), 4642. <https://doi.org/10.3390/jcm10204642>
- Gasparini, L., & Xu, H. (2003). Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease. *Trends in Neurosciences*, *26*(8), 404–406. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00163-2](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00163-2)
- Gass, J., Cannon, A., Mackenzie, I. R., Boeve, B., Baker, M., Adamson, J., Crook, R., Melquist, S., Kuntz, K., Petersen, R., Josephs, K., Pickering-Brown, S. M., Graff-Radford, N., Uitti, R., Dickson, D., Wszolek, Z., Gonzalez, J., Beach, T. G., Bigio, E., ... Rademakers, R. (2006). Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Human Molecular Genetics*, *15*(20), 2988–3001. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl241>
- Gliebus, G., Rosso, A., & Lippa, C. F. (2009). Progranulin and β -Amyloid Distribution: A Case Report of the Brain From Preclinical PS-1 Mutation Carrier. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, *24*(6), 456–460. <https://doi.org/10.1177/1533317509346209>

- Goldin, A., Beckman, J. A., Schmidt, A. M., & Creager, M. A. (2006). Advanced Glycation End Products: Sparking the Development of Diabetic Vascular Injury. *Circulation*, *114*(6), 597–605.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854>
- Gómez-Gómez, M. E., & Zapico, S. C. (2019). Frailty, Cognitive Decline, Neurodegenerative Diseases and Nutrition Interventions. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(11), 2842. <https://doi.org/10.3390/ijms20112842>
- Granic, A., Mendonça, N., Hill, T., Jagger, C., Stevenson, E., Mathers, J., & Sayer, A. (2018). Nutrition in the Very Old. *Nutrients*, *10*(3), 269.
<https://doi.org/10.3390/nu10030269>
- Guan, P.-P., & Wang, P. (2019). Integrated communications between cyclooxygenase-2 and Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*, *33*(1), 13–33.
<https://doi.org/10.1096/fj.201800355RRRR>
- Guarnieri, G., Sarchielli, E., Comeglio, P., Herrera-Puerta, E., Piaceri, I., Nacmias, B., Benelli, M., Kelsey, G., Maggi, M., Gallina, P., Vannelli, G. B., & Morelli, A. (2020). Tumor Necrosis Factor α Influences Phenotypic Plasticity and Promotes Epigenetic Changes in Human Basal Forebrain Cholinergic Neuroblasts. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(17), 6128. <https://doi.org/10.3390/ijms21176128>
- Guigoz, Y. (2006). The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature—What does it tell us? *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, *10*(6), 466–485; discussion 485-487.
- Gustavsson, A., Norton, N., Fast, T., Frölich, L., Georges, J., Holzapfel, D., Kirabali, T., Krolak-Salmon, P., Rossini, P. M., Ferretti, M. T., Lanman, L., Chadha, A. S., & van der Flier, W. M. (2023). Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's & Dementia*, *19*(2), 658–670.
<https://doi.org/10.1002/alz.12694>
- H. Ferreira-Vieira, T., M. Guimaraes, I., R. Silva, F., & M. Ribeiro, F. (2016). Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Current Neuropharmacology*, *14*(1), 101–115. <https://doi.org/10.2174/1570159X13666150716165726>
- Hair, J. F. (Ed.). (2006). *Multivariate data analysis* (6th ed). Pearson Prentice Hall.
- Hama, Y., Hamano, T., Shirafuji, N., Hayashi, K., Ueno, A., Enomoto, S., Nagata, M., Kimura, H., Matsunaga, A., Ikawa, M., Yamamura, O., Ito, T., Kimura, Y., Kuriyama, M., & Nakamoto, Y. (2020). Influences of Folate Supplementation on Homocysteine and Cognition in Patients with Folate Deficiency and Cognitive Impairment. *Nutrients*, *12*(10), 3138. <https://doi.org/10.3390/nu12103138>
- Handy, D. E., Zhang, Y., & Loscalzo, J. (2005). Homocysteine down-regulates cellular glutathione peroxidase (GPx1) by decreasing translation. *The Journal of Biological Chemistry*, *280*(16), 15518–15525.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M501452200>

Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal Cognitive Aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>

Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science*, 297(5580), 353–356. <https://doi.org/10.1126/science.1072994>

Hasegawa, T., & Ukai, W. (2016). Targeting therapy for homocysteic acid in the blood represents a potential recovery treatment for cognition in Alzheimer's disease patients. *Aging*, 8(9), 1838–1843. <https://doi.org/10.18632/aging.101046>

Hasegawa, T., Ukai, W., Jo, D.-G., Xu, X., Mattson, M. P., Nakagawa, M., Araki, W., Saito, T., & Yamada, T. (2005). Homocysteic acid induces intraneuronal accumulation of neurotoxic Abeta42: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Research*, 80(6), 869–876. <https://doi.org/10.1002/jnr.20514>

Hayward, R., Ruangthai, R., Karnilaw, P., Chicco, A., Strange, R., McCarty, H., & Westerlind, K. C. (2003). Attenuation of homocysteine-induced endothelial dysfunction by exercise training. *Pathophysiology: The Official Journal of the International Society for Pathophysiology*, 9(4), 207–214. [https://doi.org/10.1016/s0928-4680\(03\)00023-3](https://doi.org/10.1016/s0928-4680(03)00023-3)

He, Z., Ong, C. H. P., Halper, J., & Bateman, A. (2003). Progranulin is a mediator of the wound response. *Nature Medicine*, 9(2), 225–229. <https://doi.org/10.1038/nm816>

Herholz, K. (2010). Cerebral glucose metabolism in preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(11), 1667–1673. <https://doi.org/10.1586/ern.10.136>

Hirabayashi, N., Hata, J., Ohara, T., Mukai, N., Nagata, M., Shibata, M., Gotoh, S., Furuta, Y., Yamashita, F., Yoshihara, K., Kitazono, T., Sudo, N., Kiyohara, Y., & Ninomiya, T. (2016). Association Between Diabetes and Hippocampal Atrophy in Elderly Japanese: The Hisayama Study. *Diabetes Care*, 39(9), 1543–1549. <https://doi.org/10.2337/dc15-2800>

Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. (1998). Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 316(7135), 894–898.

Hou, W., Xian, Y., Zhang, L., Lai, H., Hou, X., Xu, Y., Yu, T., Xu, F., Song, J., Fu, C., Zhang, W., & Chen, L. (2007). Influence of blood glucose on the expression of glucose trans-porter proteins 1 and 3 in the brain of diabetic rats. *Chinese Medical Journal*, 120(19), 1704–1709.

Hoyer, S. (2000). Brain glucose and energy metabolism abnormalities in sporadic Alzheimer disease. Causes and consequences: An update. *Experimental Gerontology*, 35(9–10), 1363–1372. [https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(00\)00156-X](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(00)00156-X)

- Hsu, C.-C., Wahlqvist, M. L., Lee, M.-S., & Tsai, H.-N. (2011). Incidence of Dementia is Increased in Type 2 Diabetes and Reduced by the Use of Sulfonylureas and Metformin. *Journal of Alzheimer's Disease*, *24*(3), 485–493. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101524>
- Humphrey, L. L., Fu, R., Rogers, K., Freeman, M., & Helfand, M. (2008). Homocysteine Level and Coronary Heart Disease Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, *83*(11), 1203–1212. <https://doi.org/10.4065/83.11.1203>
- IBGE. (2022). *Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação*. <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>
- Inouye, S. K., Studenski, S., Tinetti, M. E., & Kuchel, G. A. (2007). Geriatric Syndromes: Clinical, Research, and Policy Implications of a Core Geriatric Concept: (See Editorial Comments by Dr. William Hazzard on pp 794–796). *Journal of the American Geriatrics Society*, *55*(5), 780–791. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01156.x>
- Jiang, S., Young, J., Wang, K., Qian, Y., & Cai, L. (2020). Diabetic-induced alterations in hepatic glucose and lipid metabolism: The role of type 1 and type 2 diabetes mellitus (Review). *Molecular Medicine Reports*, *22*(2), 603–611. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11175>
- Jin, X., Qiu, T., Li, L., Yu, R., Chen, X., Li, C., Proud, C. G., & Jiang, T. (2023). Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, S2211383523000126. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.01.012>
- Johnson, L. R., Rush, J. W., Turk, J. R., Price, E. M., & Laughlin, M. H. (2001). Short-term exercise training increases ACh-induced relaxation and eNOS protein in porcine pulmonary arteries. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *90*(3), 1102–1110. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.90.3.1102>
- Joost, H.-G., & Thorens, B. (2001). The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: Nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members. *Molecular Membrane Biology*, *18*(4), 247–256. <https://doi.org/10.1080/09687680110090456>
- Kamat, P. K., Kalani, A., Givvimani, S., Sathnur, P. B., Tyagi, S. C., & Tyagi, N. (2013). Hydrogen sulfide attenuates neurodegeneration and neurovascular dysfunction induced by intracerebral-administered homocysteine in mice. *Neuroscience*, *252*, 302–319. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.07.051>
- Kamat, P. K., Kyles, P., Kalani, A., & Tyagi, N. (2016). Hydrogen Sulfide Ameliorates Homocysteine-Induced Alzheimer's Disease-Like Pathology, Blood-Brain Barrier Disruption, and Synaptic Disorder. *Molecular Neurobiology*, *53*(4), 2451–2467. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9212-4>
- Kaplan, P., Tatarkova, Z., Sivonova, M. K., Racay, P., & Lehotsky, J. (2020). Homocysteine and Mitochondria in Cardiovascular and Cerebrovascular Systems.

International Journal of Molecular Sciences, 21(20), 7698.
<https://doi.org/10.3390/ijms21207698>

Kawai, T., Autieri, M. V., & Scalia, R. (2021). Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 320(3), C375–C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>

Kaye, A. D., Jeha, G. M., Pham, A. D., Fuller, M. C., Lerner, Z. I., Sibley, G. T., Cornett, E. M., Urits, I., Viswanath, O., & Kevil, C. G. (2020). Folic Acid Supplementation in Patients with Elevated Homocysteine Levels. *Advances in Therapy*, 37(10), 4149–4164. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01474-z>

Khosla, S., Farr, J. N., Tchkonja, T., & Kirkland, J. L. (2020). The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(5), 263–275. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0335-y>

Kiely, K. M., Brady, B., & Byles, J. (2019). Gender, mental health and ageing. *Maturitas*, 129, 76–84. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.09.004>

Kim, J., Kim, H., Roh, H., & Kwon, Y. (2018). Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. *Archives of Pharmacal Research*, 41(4), 372–383. <https://doi.org/10.1007/s12272-018-1016-4>

Kimura, A., Sugimoto, T., Kitamori, K., Saji, N., Niida, S., Toba, K., & Sakurai, T. (2019). Malnutrition is Associated with Behavioral and Psychiatric Symptoms of Dementia in Older Women with Mild Cognitive Impairment and Early-Stage Alzheimer's Disease. *Nutrients*, 11(8), 1951. <https://doi.org/10.3390/nu11081951>

Kingwell, B. A., Sherrard, B., Jennings, G. L., & Dart, A. M. (1997). Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 272(3), H1070–H1077. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.272.3.H1070>

Kirkwood, T. B. L. (2005). Understanding the Odd Science of Aging. *Cell*, 120(4), 437–447. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.01.027>

Kishino, Y., Sugimoto, T., Kimura, A., Kuroda, Y., Uchida, K., Matsumoto, N., Saji, N., Niida, S., & Sakurai, T. (2022). Longitudinal association between nutritional status and behavioral and psychological symptoms of dementia in older women with mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease. *Clinical Nutrition*, 41(9), 1906–1912. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.06.035>

Kline, R. B. (2005). *Principles and practice of structural equation modeling* (2nd ed). Guilford Press.

Kocatürk, R. R., Temizyürek, A., Özcan, Ö. Ö., Ergüzel, T. T., Karahan, M., Konuk, M., & Tarhan, N. (2022). Effect of nutritional supports on malnutrition, cognition, function and biomarkers of Alzheimer's disease: A systematic review. *International Journal of Neuroscience*, 1–19. <https://doi.org/10.1080/00207454.2022.2079506>

Koekkoek, P. S., Kappelle, L. J., van den Berg, E., Rutten, G. E. H. M., & Biessels, G. J. (2015). Cognitive function in patients with diabetes mellitus: Guidance for daily

care. *The Lancet Neurology*, 14(3), 329–340. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70249-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70249-2)

Koepsell, H. (2020). Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 472(9), 1299–1343. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02441-x>

Kolb, H., Kempf, K., Röhling, M., & Martin, S. (2020). Insulin: Too much of a good thing is bad. *BMC Medicine*, 18(1), 224. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01688-6>

König, D., Bissé, E., Deibert, P., Müller, H.-M., Wieland, H., & Berg, A. (2003). Influence of training volume and acute physical exercise on the homocysteine levels in endurance-trained men: Interactions with plasma folate and vitamin B12. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 47(3–4), 114–118. <https://doi.org/10.1159/000070032>

Kritsilis, M., V. Rizou, S., Koutsoudaki, P., Evangelou, K., Gorgoulis, V., & Papadopoulos, D. (2018). Ageing, Cellular Senescence and Neurodegenerative Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10), 2937. <https://doi.org/10.3390/ijms19102937>

Krogseth, M., Rostoft, S., Benth, J. Š., Selbæk, G., & Wyller, T. B. (2021). Skrøpelighet blant eldre pasienter med hjemmesykepleie. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0688>

Kuusisto, J., Koivisto, K., Mykkanen, L., Helkala, E.-L., Vanhanen, M., Hanninen, T., Kervinen, K., Kesaniemi, Y. A., Riekkinen, P. J., & Laakso, M. (1997). Association between features of the insulin resistance syndrome and alzheimer's disease independently of apolipoprotein e4 phenotype: Cross sectional population based study. *BMJ*, 315(7115), 1045–1049. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7115.1045>

Kyrtata, N., Emsley, H. C. A., Sparasci, O., Parkes, L. M., & Dickie, B. R. (2021). A Systematic Review of Glucose Transport Alterations in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 626636. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.626636>

Lazarevic, G., Antic, S., Cvetkovic, T., Vlahovic, P., Tasic, I., & Stefanovic, V. (2006). A physical activity programme and its effects on insulin resistance and oxidative defense in obese male patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism*, 32(6), 583–590. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(07\)70312-9](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(07)70312-9)

Legdeur, N., Heymans, M. W., Comijs, H. C., Huisman, M., Maier, A. B., & Visser, P. J. (2018). Age dependency of risk factors for cognitive decline. *BMC Geriatrics*, 18(1), 187. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0876-2>

Leibson, C. L., Rocca, W. A., Hanson, V. A., Cha, R., Kokmen, E., O'Brien, P. C., & Palumbo, P. J. (1997). Risk of Dementia among Persons with Diabetes Mellitus: A Population-based Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, 145(4), 301–308. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009106>

Li, J.-G., & Praticò, D. (2014). High Levels of Homocysteine Results in Cerebral Amyloid Angiopathy in Mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(1), 29–35. <https://doi.org/10.3233/JAD-141101>

- Li, L., Rose, P., & Moore, P. K. (2011). Hydrogen sulfide and cell signaling. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *51*, 169–187. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010510-100505>
- Lim, Y. Y., Ellis, K. A., Ames, D., Darby, D., Harrington, K., Martins, R. N., Masters, C. L., Rowe, C., Savage, G., Szeoke, C., Villemagne, V. L., Maruff, P., & AIBL Research Group. (2013). A β amyloid, cognition, and APOE genotype in healthy older adults. *Alzheimer's & Dementia*, *9*(5), 538–545. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.07.004>
- Lipton, S. A., Kim, W. K., Choi, Y. B., Kumar, S., D'Emilia, D. M., Rayudu, P. V., Arnelle, D. R., & Stamler, J. S. (1997). Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *94*(11), 5923–5928. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.11.5923>
- Longo, M., Zatterale, F., Naderi, J., Parrillo, L., Formisano, P., Raciti, G. A., Beguinot, F., & Miele, C. (2019). Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(9), 2358. <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>
- López, D. E., & Ballaz, S. J. (2020). The Role of Brain Cyclooxygenase-2 (Cox-2) Beyond Neuroinflammation: Neuronal Homeostasis in Memory and Anxiety. *Molecular Neurobiology*, *57*(12), 5167–5176. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02087-x>
- Lorenzo-López, L., Maseda, A., de Labra, C., Regueiro-Folgueira, L., Rodríguez-Villamil, J. L., & Millán-Calenti, J. C. (2017). Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. *BMC Geriatrics*, *17*(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0496-2>
- Loy, C. T., Schofield, P. R., Turner, A. M., & Kwok, J. B. (2014). Genetics of dementia. *The Lancet*, *383*(9919), 828–840. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60630-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60630-3)
- Luchsinger, J. A., Tang, M.-X., Shea, S., & Mayeux, R. (2004). Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology*, *63*(7), 1187–1192. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000140292.04932.87>
- Luzzi, S., Cherubini, V., Falsetti, L., Viticchi, G., Silvestrini, M., & Toraldo, A. (2022). Homocysteine, Cognitive Functions, and Degenerative Dementias: State of the Art. *Biomedicines*, *10*(11), 2741. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112741>
- Ma, F., Wu, T., Zhao, J., Ji, L., Song, A., Zhang, M., & Huang, G. (2017). Plasma Homocysteine and Serum Folate and Vitamin B12 Levels in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. *Nutrients*, *9*(7), 725. <https://doi.org/10.3390/nu9070725>
- Ma, Y., Peng, D., Liu, C., Huang, C., & Luo, J. (2017). Serum high concentrations of homocysteine and low levels of folic acid and vitamin B12 are significantly correlated

with the categories of coronary artery diseases. *BMC Cardiovascular Disorders*, 17(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0475-8>

Madhusudhanan, J., Suresh, G., & Devanathan, V. (2020). Neurodegeneration in type 2 diabetes: Alzheimer's as a case study. *Brain and Behavior*, 10(5). <https://doi.org/10.1002/brb3.1577>

Madsen, S. K., Rajagopalan, P., Joshi, S. H., Toga, A. W., & Thompson, P. M. (2015). Higher homocysteine associated with thinner cortical gray matter in 803 participants from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Neurobiology of Aging*, 36, S203–S210. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.154>

Maher, F., Vannucci, S. J., & Simpson, I. A. (1994). Glucose transporter proteins in brain. *The FASEB Journal*, 8(13), 1003–1011. <https://doi.org/10.1096/fasebj.8.13.7926364>

Mahmoodpoor, A., Shadvar, K., Saghaleini, S., Dehghan, K., & Ostadi, Z. (2018). Pressure ulcer and nutrition. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 22(4), 283–289. https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_277_17

Mahoney, F. I., & Barthel, D. W. (1965). FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Maryland State Medical Journal*, 14, 61–65.

Maity, S., Farrell, K., Navabpour, S., Narayanan, S. N., & Jarome, T. J. (2021). Epigenetic Mechanisms in Memory and Cognitive Decline Associated with Aging and Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), 12280. <https://doi.org/10.3390/ijms222212280>

Maresova, P., Javanmardi, E., Barakovic, S., Barakovic Husic, J., Tomsone, S., Krejcar, O., & Kuca, K. (2019). Consequences of chronic diseases and other limitations associated with old age – a scoping review. *BMC Public Health*, 19(1), 1431. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7762-5>

Marôco, J. (2014). *Análise De Equações Estruturais: Fundamentos Teóricos, Software & Aplicações* (Second).

Maron, B. A., & Loscalzo, J. (2009). The Treatment of Hyperhomocysteinemia. *Annual Review of Medicine*, 60(1), 39–54. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.041807.123308>

Marosi, K., Bori, Z., Hart, N., Sárga, L., Koltai, E., Radák, Z., & Nyakas, C. (2012). Long-term exercise treatment reduces oxidative stress in the hippocampus of aging rats. *Neuroscience*, 226, 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.09.001>

Matta Mello Portugal, E., Cevada, T., Sobral Monteiro-Junior, R., Teixeira Guimarães, T., da Cruz Rubini, E., Lattari, E., Blois, C., & Camaz Deslandes, A. (2013). Neuroscience of Exercise: From Neurobiology Mechanisms to Mental Health. *Neuropsychobiology*, 68(1), 1–14. <https://doi.org/10.1159/000350946>

McCaddon, A., Davies, G., Hudson, P., Tandy, S., & Cattell, H. (1998). Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *International Journal of Geriatric*

Psychiatry, 13(4), 235–239. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1166\(199804\)13:4<235::aid-gps761>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1166(199804)13:4<235::aid-gps761>3.0.co;2-8)

McGinley, S. K., Armstrong, M. J., Boulé, N. G., & Sigal, R. J. (2015). Effects of exercise training using resistance bands on glycaemic control and strength in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Diabetologica*, 52(2), 221–230. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0594-y>

McNay, E. C., & Pearson-Leary, J. (2020). GluT4: A central player in hippocampal memory and brain insulin resistance. *Experimental Neurology*, 323, 113076. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113076>

Merz, K. E., & Thurmond, D. C. (2020). Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake. In R. Terjung (Ed.), *Comprehensive Physiology* (1st ed., pp. 785–809). Wiley. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190029>

Miettinen, M., Tiihonen, M., Hartikainen, S., & Nykänen, I. (2017). Prevalence and risk factors of frailty among home care clients. *BMC Geriatrics*, 17(1), 266. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0660-8>

Mikkelsen, K., Stojanovska, L., Tangalakis, K., Bosevski, M., & Apostolopoulos, V. (2016). Cognitive decline: A vitamin B perspective. *Maturitas*, 93, 108–113. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.08.001>

Miller, A. L. (2003). The methionine-homocysteine cycle and its effects on cognitive diseases. *Alternative Medicine Review: A Journal of Clinical Therapeutic*, 8(1), 7–19.

Mole, L., Kent, B., Abbott, R., Wood, C., & Hickson, M. (2018). The nutritional care of people living with dementia at home: A scoping review. *Health & Social Care in the Community*, 26(4), e485–e496. <https://doi.org/10.1111/hsc.12540>

Moll, S., & Varga, E. A. (2015). Homocysteine and *MTHFR* Mutations. *Circulation*, 132(1). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013311>

Mooradian, A. D., Chung, H. C., & Shah, G. N. (1997). GLUT-1 Expression in the Cerebra of Patients with Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, 18(5), 469–474. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(97\)00111-5](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(97)00111-5)

Mosconi, L., Mistur, R., Switalski, R., Tsui, W. H., Glodzik, L., Li, Y., Pirraglia, E., De Santi, S., Reisberg, B., Wisniewski, T., & De Leon, M. J. (2009). FDG-PET changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 36(5), 811–822. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-1039-z>

Mudd, S. H., & Cantoni, G. L. (1958). Activation of methionine for transmethylation. III. The methionine-activating enzyme of Bakers' yeast. *The Journal of Biological Chemistry*, 231(1), 481–492.

Murman, D. (2015). The Impact of Age on Cognition. *Seminars in Hearing*, 36(03), 111–121. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1555115>

- Mursleen, M. T., & Riaz, S. (2017). Implication of homocysteine in diabetes and impact of folate and vitamin B12 in diabetic population. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *11*, S141–S146. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.023>
- Muzurović, E., Kraljević, I., Solak, M., Dragnić, S., & Mikhailidis, D. P. (2021). Homocysteine and diabetes: Role in macrovascular and microvascular complications. *Journal of Diabetes and Its Complications*, *35*(3), 107834. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107834>
- Nambooze, J., Fujimura, M., & Inaoka, T. (2014). Nutritional status and functional capacity of community-dwelling elderly in southern Laos. *Environmental Health and Preventive Medicine*, *19*(2), 143–150. <https://doi.org/10.1007/s12199-013-0367-1>
- Nichols, E., Szoeki, C. E. I., Vollset, S. E., Abbasi, N., Abd-Allah, F., Abdela, J., Aichour, M. T. E., Akinyemi, R. O., Alahdab, F., Asgedom, S. W., Awasthi, A., Barker-Collo, S. L., Baune, B. T., Béjot, Y., Belachew, A. B., Bennett, D. A., Biadgo, B., Bijani, A., Bin Sayeed, M. S., ... Murray, C. J. L. (2019). Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, *18*(1), 88–106. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30403-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30403-4)
- Ning, H., Du, Y., Ellis, D., Deng, H.-W., Hu, H., Zhao, Y., Chen, H., Liao, L., Li, M., Peng, L., & Feng, H. (2021). Malnutrition and its associated factors among elderly Chinese with physical functional dependency. *Public Health Nutrition*, *24*(6), 1404–1414. <https://doi.org/10.1017/S1368980019005299>
- Norman, K., Haß, U., & Pirlich, M. (2021). Malnutrition in Older Adults—Recent Advances and Remaining Challenges. *Nutrients*, *13*(8), 2764. <https://doi.org/10.3390/nu13082764>
- Nosarev, A. V., Smaglyi, L. V., Anfinogenova, Y., Popov, S. V., & Kapilevich, L. V. (2014). Exercise and NO production: Relevance and implications in the cardiopulmonary system. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *2*, 73. <https://doi.org/10.3389/fcell.2014.00073>
- Nyarko, J. N. K., Quartey, M. O., Pennington, P. R., Heistad, R. M., Dea, D., Poirier, J., Baker, G. B., & Mousseau, D. D. (2018). Profiles of β -Amyloid Peptides and Key Secretases in Brain Autopsy Samples Differ with Sex and APOE ϵ 4 Status: Impact for Risk and Progression of Alzheimer Disease. *Neuroscience*, *373*, 20–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.01.005>
- Onyango, I. G., Jauregui, G. V., Čarná, M., Bennett, J. P., & Stokin, G. B. (2021). Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Biomedicines*, *9*(5), 524. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050524>
- Ou, Ya-Nan, Xu, W., Li, J.-Q., Guo, Y., Cui, M., Chen, K.-L., Huang, Y.-Y., Dong, Q., Tan, L., & Yu, J.-T. (2019). FDG-PET as an independent biomarker for Alzheimer's biological diagnosis: A longitudinal study. *Alzheimer's Research & Therapy*, *11*(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0512-1>

- Oulhaj, A., Refsum, H., Beaumont, H., Williams, J., King, E., Jacoby, R., & Smith, A. D. (2009). Homocysteine as a predictor of cognitive decline in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/gps.2303>
- Pal, K., Mukadam, N., Petersen, I., & Cooper, C. (2018). Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 53(11), 1149–1160. <https://doi.org/10.1007/s00127-018-1581-3>
- Pal, S., & Tyler, J. K. (2016). Epigenetics and aging. *Science Advances*, 2(7), e1600584. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1600584>
- Pang, R., Wang, X., Pei, F., Zhang, W., Shen, J., Gao, X., & Chang, C. (2019). Regular Exercise Enhances Cognitive Function and Intracerebral GLUT Expression in Alzheimer's Disease Model Mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, 72(1), 83–96. <https://doi.org/10.3233/JAD-190328>
- Pardridge, W. M., Boado, R. J., & Farrell, C. R. (1990). Brain-type glucose transporter (GLUT-1) is selectively localized to the blood-brain barrier. Studies with quantitative western blotting and in situ hybridization. *Journal of Biological Chemistry*, 265(29), 18035–18040. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)38267-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)38267-X)
- Parimon, T., Cusack, B., Rea, I. M., & Carvalho, A. (2014). Physical activity and cognitive function in individuals over 60 years of age: A systematic review. *Clinical Interventions in Aging*, 661. <https://doi.org/10.2147/CIA.S55520>
- Patel, P., & Abate, N. (2013). Body Fat Distribution and Insulin Resistance. *Nutrients*, 5(6), 2019–2027. <https://doi.org/10.3390/nu5062019>
- Paul, S. (2020). Strategies for home nutritional support in dementia care and its relevance in low-middle-income countries. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(1), 43. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_850_19
- Payette, M.-C., Bélanger, C., Léveillé, V., & Grenier, S. (2016). Fall-Related Psychological Concerns and Anxiety among Community-Dwelling Older Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 11(4), e0152848. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152848>
- Polidori, M. C., Pientka, L., & Mecocci, P. (2012). A Review of the Major Vascular Risk Factors Related to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 32(3), 521–530. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120871>
- Polito, L., Poloni, T. E., Vaccaro, R., Abbondanza, S., Mangieri, M., Davin, A., Villani, S., & Guaita, A. (2016). High homocysteine and epistasis between MTHFR and APOE: Association with cognitive performance in the elderly. *Experimental Gerontology*, 76, 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.01.005>
- Rai, M., Curley, M., Coleman, Z., & Demontis, F. (2022). Contribution of proteases to the hallmarks of aging and to age-related neurodegeneration. *Aging Cell*, 21(5). <https://doi.org/10.1111/acel.13603>

- Ratey, J. J., & Loehr, J. E. (2011). The positive impact of physical activity on cognition during adulthood: A review of underlying mechanisms, evidence and recommendations. *Revneuro*, 22(2), 171–185. <https://doi.org/10.1515/rns.2011.017>
- Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, 88(4), 640–651. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>
- Rhea, E. M., Rask-Madsen, C., & Banks, W. A. (2018). Insulin transport across the blood-brain barrier can occur independently of the insulin receptor: Insulin transport across the BBB. *The Journal of Physiology*, 596(19), 4753–4765. <https://doi.org/10.1113/JP276149>
- Rivera, E. J., Goldin, A., Fulmer, N., Tavares, R., Wands, J. R., & de la Monte, S. M. (2005). Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: Link to brain reductions in acetylcholine. *Journal of Alzheimer's Disease*, 8(3), 247–268. <https://doi.org/10.3233/JAD-2005-8304>
- Roberts, S. B., & Rosenberg, I. (2006). Nutrition and Aging: Changes in the Regulation of Energy Metabolism With Aging. *Physiological Reviews*, 86(2), 651–667. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2005>
- Robinson, M. M., Dasari, S., Konopka, A. R., Johnson, M. L., Manjunatha, S., Esponda, R. R., Carter, R. E., Lanza, I. R., & Nair, K. S. (2017). Enhanced Protein Translation Underlies Improved Metabolic and Physical Adaptations to Different Exercise Training Modes in Young and Old Humans. *Cell Metabolism*, 25(3), 581–592. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.009>
- Robinson, M. M., Lowe, V. J., & Nair, K. S. (2018). Increased Brain Glucose Uptake After 12 Weeks of Aerobic High-Intensity Interval Training in Young and Older Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(1), 221–227. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01571>
- Rossiello, F., Jurk, D., Passos, J. F., & d'Adda di Fagagna, F. (2022). Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nature Cell Biology*, 24(2), 135–147. <https://doi.org/10.1038/s41556-022-00842-x>
- Rullier, L., Lagarde, A., Bouisson, J., Bergua, V., & Barberger-Gateau, P. (2013). Nutritional status of community-dwelling older people with dementia: Associations with individual and family caregivers' characteristics: Caregiving dyad and nutritional status in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(6), 580–588. <https://doi.org/10.1002/gps.3862>
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., & Williams, R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157, 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>

- Salvadores, N., Sanhueza, M., Manque, P., & Court, F. A. (2017). Axonal Degeneration during Aging and Its Functional Role in Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in Neuroscience*, *11*, 451. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00451>
- Sampath Kumar, A., Maiya, A. G., Shastri, B. A., Vaishali, K., Ravishankar, N., Hazari, A., Gundmi, S., & Jadhav, R. (2019). Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *62*(2), 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.11.001>
- Sanders, C., Behrens, S., Schwartz, S., Wengreen, H., Corcoran, C. D., Lyketsos, C. G., & Tschanz, J. T. (2016). Nutritional Status is Associated with Faster Cognitive Decline and Worse Functional Impairment in the Progression of Dementia: The Cache County Dementia Progression Study1. *Journal of Alzheimer's Disease*, *52*(1), 33–42. <https://doi.org/10.3233/JAD-150528>
- Sanford, A. M., Morley, J. E., Berg-Weger, M., Lundy, J., Little, M. O., Leonard, K., & Malmstrom, T. K. (2020). High prevalence of geriatric syndromes in older adults. *PLOS ONE*, *15*(6), e0233857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233857>
- Scherer, T., Sakamoto, K., & Buettner, C. (2021). Brain insulin signalling in metabolic homeostasis and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, *17*(8), 468–483. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00498-x>
- Schrader, E., Baumgartel, C., Gueldenzoph, H., Stehle, P., Uter, W., Sieber, C. C., & Volkerf, D. (2014). Nutritional status according to Mini Nutritional Assessment is related to functional status in geriatric patients—Independent of health status. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, *18*(3), 257–263. <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0394-z>
- Schwanhäusser, B., Busse, D., Li, N., Dittmar, G., Schuchhardt, J., Wolf, J., Chen, W., & Selbach, M. (2011). Global quantification of mammalian gene expression control. *Nature*, *473*(7347), 337–342. <https://doi.org/10.1038/nature10098>
- Selhub, J. (1999). HOMOCYSTEINE METABOLISM. *Annual Review of Nutrition*, *19*(1), 217–246. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.19.1.217>
- Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*, *8*(6), 595–608. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
- Serrano-Pozo, A., Das, S., & Hyman, B. T. (2021). APOE and Alzheimer's disease: Advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*, *20*(1), 68–80. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30412-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30412-9)
- Sharma, A., Gerbarg, P., Bottiglieri, T., Massoumi, L., Carpenter, L. L., Lavretsky, H., Muskin, P. R., Brown, R. P., Mischoulon, D., & as Work Group of the American Psychiatric Association Council on Research. (2017). S-Adenosylmethionine (SAME) for Neuropsychiatric Disorders: A Clinician-Oriented Review of Research. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *78*(06), e656–e667. <https://doi.org/10.4088/JCP.16r11113>

- Sharma, V. K., & Singh, T. G. (2020). Insulin resistance and bioenergetic manifestations: Targets and approaches in Alzheimer's disease. *Life Sciences*, *262*, 118401. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118401>
- Shen, L., & Ji, H.-F. (2015). Associations between Homocysteine, Folic Acid, Vitamin B12 and Alzheimer's Disease: Insights from Meta-Analyses. *Journal of Alzheimer's Disease*, *46*(3), 777–790. <https://doi.org/10.3233/JAD-150140>
- Shih, V. E., Fringer, J. M., Mandell, R., Kraus, J. P., Berry, G. T., Heidenreich, R. A., Korson, M. S., Levy, H. L., & Ramesh, V. (1995). A missense mutation (I278T) in the cystathionine beta-synthase gene prevalent in pyridoxine-responsive homocystinuria and associated with mild clinical phenotype. *American Journal of Human Genetics*, *57*(1), 34–39.
- Siametis, A., Niotis, G., & Garinis, G. A. (2021). DNA Damage and the Aging Epigenome. *Journal of Investigative Dermatology*, *141*(4), 961–967. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.10.006>
- Sieber, C. C. (2019). Malnutrition and sarcopenia. *Aging Clinical and Experimental Research*, *31*(6), 793–798. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01170-1>
- Sims-Robinson, C., Kim, B., Rosko, A., & Feldman, E. L. (2010). How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nature Reviews Neurology*, *6*(10), 551–559. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.130>
- Sinclair, A., Saeedi, P., Kaundal, A., Karuranga, S., Malanda, B., & Williams, R. (2020). Diabetes and global ageing among 65–99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *162*, 108078. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108078>
- Smith, A. D., & Refsum, H. (2016). Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. *Annual Review of Nutrition*, *36*, 211–239. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-050947>
- Soreq, L., Rose, J., Soreq, E., Hardy, J., Trabzuni, D., Cookson, M. R., Smith, C., Ryten, M., Patani, R., & Ule, J. (2017). Major Shifts in Glial Regional Identity Are a Transcriptional Hallmark of Human Brain Aging. *Cell Reports*, *18*(2), 557–570. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.12.011>
- Statistics Norway. (2022). *Population*. <https://www.ssb.no/befolkning/folketall/statistikk/befolkning>
- Statistics Norway. (2023). *Befolkning*. <https://www.ssb.no/kommunefakta/sandefjord>
- Statistisk Sentralbyrå. (2021). *Care services*. <https://www.ssb.no/en/statbank/table/11642/>
- Stehouwer, C. D., & Guldener, C. van. (2001). Homocysteine-lowering treatment: An overview. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *2*(9), 1449–1460. <https://doi.org/10.1517/14656566.2.9.1449>

- St-Pierre, J., Drori, S., Uldry, M., Silvaggi, J. M., Rhee, J., Jäger, S., Handschin, C., Zheng, K., Lin, J., Yang, W., Simon, D. K., Bachoo, R., & Spiegelman, B. M. (2006). Suppression of Reactive Oxygen Species and Neurodegeneration by the PGC-1 Transcriptional Coactivators. *Cell*, *127*(2), 397–408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.09.024>
- Stühlinger, M. C., Tsao, P. S., Her, J. H., Kimoto, M., Balint, R. F., & Cooke, J. P. (2001). Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: Role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation*, *104*(21), 2569–2575. <https://doi.org/10.1161/hc4601.098514>
- Su, C., Zhao, K., Xia, H., & Xu, Y. (2019). Peripheral inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics*, *19*(4), 300–309. <https://doi.org/10.1111/psyg.12403>
- Sugita, Y., Miyazaki, T., Shimada, K., Shimizu, M., Kunimoto, M., Ouchi, S., Aikawa, T., Kadoguchi, T., Kawaguchi, Y., Shiozawa, T., Takasu, K., Hiki, M., Takahashi, S., Sumiyoshi, K., Iwata, H., & Daida, H. (2018). Correlation of Nutritional Indices on Admission to the Coronary Intensive Care Unit with the Development of Delirium. *Nutrients*, *10*(11), 1712. <https://doi.org/10.3390/nu10111712>
- Sui, D., & Wilson, J. E. (2000). Interaction of Insulin-like Growth Factor Binding Protein-4, Miz-1, Leptin, Lipocalin-Type Prostaglandin D Synthase, and Granulin Precursor with the N-Terminal Half of Type III Hexokinase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *382*(2), 262–274. <https://doi.org/10.1006/abbi.2000.2019>
- Sun, L., Shukair, S., Naik, T. J., Moazed, F., & Ardehali, H. (2008). Glucose Phosphorylation and Mitochondrial Binding Are Required for the Protective Effects of Hexokinases I and II. *Molecular and Cellular Biology*, *28*(3), 1007–1017. <https://doi.org/10.1128/MCB.00224-07>
- Švob Štrac, D., Pivac, N., & Mück-Šeler, D. (2016). The serotonergic system and cognitive function. *Translational Neuroscience*, *7*(1), 35–49. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2016-0007>
- Szablewski, L. (2020). Introductory Chapter: Glucose Transporters. In L. Szablewski (Ed.), *Blood Glucose Levels*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.82263>
- Szablewski, L. (2021). Brain Glucose Transporters: Role in Pathogenesis and Potential Targets for the Treatment of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(15), 8142. <https://doi.org/10.3390/ijms22158142>
- Talbot, K., Wang, H.-Y., Kazi, H., Han, L.-Y., Bakshi, K. P., Stucky, A., Fuino, R. L., Kawaguchi, K. R., Samoyedny, A. J., Wilson, R. S., Arvanitakis, Z., Schneider, J. A., Wolf, B. A., Bennett, D. A., Trojanowski, J. Q., & Arnold, S. E. (2012). Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *Journal of Clinical Investigation*, *122*(4), 1316–1338. <https://doi.org/10.1172/JCI59903>

- Tanimoto, Y., Watanabe, M., Sun, W., Tanimoto, K., Shishikura, K., Sugiura, Y., Kusabiraki, T., & Kono, K. (2013). Association of sarcopenia with functional decline in community-dwelling elderly subjects in Japan: Sarcopenia and functional decline. *Geriatrics & Gerontology International*, *13*(4), 958–963. <https://doi.org/10.1111/ggi.12037>
- Tankeu, A. T., Van Winckel, G., Campos-Xavier, B., Braissant, O., Pedro, R., Superti-Furga, A., Amati, F., & Tran, C. (2021). Classical homocystinuria, is it safe to exercise? *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, *27*, 100746. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100746>
- Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, *58*(12), 1791–1800. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.12.1791>
- the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), Coutu, J.-P., Goldblatt, A., Rosas, H. D., & Salat, D. H. (2015). White Matter Changes are Associated with Ventricular Expansion in Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *49*(2), 329–342. <https://doi.org/10.3233/JAD-150306>
- Thorens, B., & Mueckler, M. (2010). Glucose transporters in the 21st Century. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *298*(2), E141–E145. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00712.2009>
- Tian, Q., Liu, X., Deng, P., Ji, W., & Li, J. (2023). *Aerobic Exercise Improves Hippocampal Synaptic Plasticity and Learning and Memory via Modulating the Adiponectin Signaling Pathway in Diabetic Rats* [Preprint]. In Review. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2937632/v1>
- Tinelli, C., Di Pino, A., Ficulle, E., Marcelli, S., & Feligioni, M. (2019). Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies. *Frontiers in Nutrition*, *6*, 49. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00049>
- Townley, R. A., Boeve, B. F., & Benarroch, E. E. (2018). Progranulin: Functions and neurologic correlations. *Neurology*, *90*(3), 118–125. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004840>
- Tsuji, T., Yamamoto, K., Yamasaki, K., Hayashi, F., Momoki, C., Yasui, Y., Ohfuji, S., Fukushima, W., & Habu, D. (2019). Lower dietary variety is a relevant factor for malnutrition in older Japanese home-care recipients: A cross-sectional study. *BMC Geriatrics*, *19*(1), 197. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1206-z>
- Tsukiyama, Y., Ito, T., Nagaoka, K., Eguchi, E., & Ogino, K. (2017). Effects of exercise training on nitric oxide, blood pressure and antioxidant enzymes. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, *60*(3), 180–186. <https://doi.org/10.3164/jcfn.16-108>
- Ueno, A., Hamano, T., Enomoto, S., Shirafuji, N., Nagata, M., Kimura, H., Ikawa, M., Yamamura, O., Yamanaka, D., Ito, T., Kimura, Y., Kuriyama, M., & Nakamoto, Y. (2022). Influences of Vitamin B12 Supplementation on Cognition and Homocysteine

in Patients with Vitamin B12 Deficiency and Cognitive Impairment. *Nutrients*, 14(7), 1494. <https://doi.org/10.3390/nu14071494>

Umegaki, H. (2014). Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: Current insights. *Clinical Interventions in Aging*, 1011. <https://doi.org/10.2147/CIA.S48926>

United Nations. (2019). *World Population Prospects 2019: Highlights* (Multimedia Library - United Nations Department of Economic and Social Affairs). <https://www.un.org/development/desa/publications/world-population-prospects-2019-highlights.html>

United Nations Department of Economic and Social Affairs. (2021). *World Population Ageing 2020: Highlights: Living Arrangements of Older Persons*. United Nations. <https://doi.org/10.18356/9789210051934>

Van Nie-Visser, N. C., Meijers, J., Schols, J., Lohrmann, C., Bartholomeyczik, S., Spreeuwenberg, M., & Halfens, R. (2014). Which characteristics of nursing home residents influence differences in malnutrition prevalence? An international comparison of The Netherlands, Germany and Austria. *British Journal of Nutrition*, 111(6), 1129–1136. <https://doi.org/10.1017/S0007114513003541>

Vellas, B., Guigoz, Y., Garry, P. J., Nourhashemi, F., Bennahum, D., Lauque, S., & Albarede, J.-L. (1999). The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*, 15(2), 116–122. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(98\)00171-3](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(98)00171-3)

Villafañe, J. H., Pirali, C., Dughi, S., Testa, A., Manno, S., Bishop, M. D., & Negrini, S. (2016). Association between malnutrition and Barthel Index in a cohort of hospitalized older adults article information. *Journal of Physical Therapy Science*, 28(2), 607–612. <https://doi.org/10.1589/jpts.28.607>

Vincent, K. R., Braith, R. W., Bottiglieri, T., Vincent, H. K., & Lowenthal, D. T. (2003). Homocysteine and lipoprotein levels following resistance training in older adults. *Preventive Cardiology*, 6(4), 197–203. <https://doi.org/10.1111/j.1520-037x.2003.01723.x>

Volkert, D. (2013). Malnutrition in Older Adults - Urgent Need for Action: A Plea for Improving the Nutritional Situation of Older Adults. *Gerontology*, 59(4), 328–333. <https://doi.org/10.1159/000346142>

Walsh, E. I., Shaw, M., Sachdev, P., Anstey, K. J., & Cherbuin, N. (2018). Brain atrophy in ageing: Estimating effects of blood glucose levels vs. other type 2 diabetes effects. *Diabetes & Metabolism*, 44(1), 80–83. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.06.004>

Wang, X., Qin, X., Demirtas, H., Li, J., Mao, G., Huo, Y., Sun, N., Liu, L., & Xu, X. (2007). Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: A meta-analysis. *The Lancet*, 369(9576), 1876–1882. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60854-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60854-X)

- Wang, Z., Zhu, W., Xing, Y., Jia, J., & Tang, Y. (2022). B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, *80*(4), 931–949. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab057>
- Weiss, N., Keller, C., Hoffmann, U., & Loscalzo, J. (2002). Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia. *Vascular Medicine (London, England)*, *7*(3), 227–239. <https://doi.org/10.1191/1358863x02vm428ra>
- Werner, H., & LeRoith, D. (2014). Insulin and insulin-like growth factor receptors in the brain: Physiological and pathological aspects. *European Neuropsychopharmacology*, *24*(12), 1947–1953. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.01.020>
- Williams, K. T., & Schalinske, K. L. (2010). Homocysteine metabolism and its relation to health and disease. *BioFactors (Oxford, England)*, *36*(1), 19–24. <https://doi.org/10.1002/biof.71>
- Wilson, J. E. (2003). Isozymes of mammalian hexokinase: Structure, subcellular localization and metabolic function. *Journal of Experimental Biology*, *206*(12), 2049–2057. <https://doi.org/10.1242/jeb.00241>
- World Health Organization. (2017a). *Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259615>
- World Health Organization. (2017b). *Integrated care for older people: Guidelines on community-level interventions to manage declines in intrinsic capacity*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258981>
- World Health Organization. (2022). *Ageing and health*. [who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health)
- Wu, X. S., Yousif, L., Miles, A., & Braakhuis, A. (2022). A Comparison of Dietary Intake and Nutritional Status between Aged Care Residents Consuming Texture-Modified Diets with and without Oral Nutritional Supplements. *Nutrients*, *14*(3), 669. <https://doi.org/10.3390/nu14030669>
- Xu, E., Schwab, M., & Marette, A. (2014). Role of protein tyrosine phosphatases in the modulation of insulin signaling and their implication in the pathogenesis of obesity-linked insulin resistance. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, *15*(1), 79–97. <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9282-4>
- Xu, L., Li, Y., Dai, Y., & Peng, J. (2018). Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Pharmacology and mechanisms. *Pharmacological Research*, *130*, 451–465. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.015>
- Xue, M., Xu, W., Ou, Y.-N., Cao, X.-P., Tan, M.-S., Tan, L., & Yu, J.-T. (2019). Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Research Reviews*, *55*, 100944. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100944>

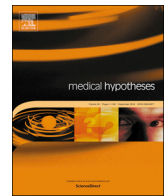
- Yang, A.-L., Tsai, S.-J., Jiang, M. J., Jen, C. J., & Chen, H. (2002). Chronic exercise increases both inducible and endothelial nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells of rat aorta. *Journal of Biomedical Science*, 9(2), 149–155. <https://doi.org/10.1007/BF02256026>
- Yiannopoulou, K. G., & Papageorgiou, S. G. (2020). Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *Journal of Central Nervous System Disease*, 12, 117957352090739. <https://doi.org/10.1177/1179573520907397>
- Zaric, B. L., Obradovic, M., Bajic, V., Haidara, M. A., Jovanovic, M., & Isenovic, E. R. (2019). Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Current Medicinal Chemistry*, 26(16), 2948–2961. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180313105949>
- Zeyfang, A., Wernecke, J., & Bahrmann, A. (2021). Diabetes Mellitus at an Elderly Age. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 129(S 01), S20–S26. <https://doi.org/10.1055/a-1284-6023>
- Zhang, J., Chen, C., Hua, S., Liao, H., Wang, M., Xiong, Y., & Cao, F. (2017). An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 124, 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.024>
- Zhang, W., Qu, J., Liu, G.-H., & Belmonte, J. C. I. (2020). The ageing epigenome and its rejuvenation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(3), 137–150. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0204-5>
- Zhao, Y., Huang, G., Chen, S., Gou, Y., Dong, Z., & Zhang, X. (2016). Homocysteine Aggravates Cortical Neural Cell Injury through Neuronal Autophagy Overactivation following Rat Cerebral Ischemia-Reperfusion. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(8), 1196. <https://doi.org/10.3390/ijms17081196>
- Zhao, Y., Vanhoutte, P. M., & Leung, S. W. S. (2015). Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *Journal of Pharmacological Sciences*, 129(2), 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2015.09.002>
- Zhou, S., Chen, S., Liu, X., Zhang, Y., Zhao, M., & Li, W. (2022). Physical Activity Improves Cognition and Activities of Daily Living in Adults with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(3), 1216. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031216>
- Zlokovic, B. V. (2008). The Blood-Brain Barrier in Health and Chronic Neurodegenerative Disorders. *Neuron*, 57(2), 178–201. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.003>
- Zuin, M., Cervellati, C., Brombo, G., Trentini, A., Roncon, L., & Zuliani, G. (2021). Elevated Blood Homocysteine and Risk of Alzheimer's Dementia: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis Based on Prospective Studies. *The Journal Of Prevention of Alzheimer's Disease*, 1–6. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.7>

ANEXOS

ANEXO A

Artigo 1 – Primeira página do artigo:

“Does hyperglycemia downregulate glucose transporters in the brain?”



Does hyperglycemia downregulate glucose transporters in the brain?

Luana Lemos Leão^a, Gro Tangen^b, Maria Lage Barca^b, Knut Engedal^b,
Sérgio Henrique S. Santos^{a,c}, Frederico Sander M. Machado^a, Alfredo Maurício B. de Paula^a,
Renato Sobral Monteiro-Junior^{a,d,e,*}



^a Post-graduate Program of Health Sciences, State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil

^b Norwegian National Advisory Unit on Ageing and Health, Vestfold Hospital Trust, Tønsberg, Norway

^c Institute of Agricultural Sciences, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

^d Post-Graduate Program of Medicine (Neurology/Neuroscience), Federal Fluminense University, Niterói, Rio de Janeiro, Brazil

^e Neuroscience of Exercise Institute, Aroldo Tourinho Hospital, Montes Claros, MG, Brazil

ABSTRACT

Diabetes is a metabolic condition associated with hyperglycemia manifested by the elevation of blood glucose levels occurring when the pancreas decreases or stops the production of insulin, in case of insulin resistance or both. The current literature supports that insulin resistance may be responsible for the memory decline associated with diabetes. Glucose transporters (GLUTs) are a family of proteins involved in glucose transport across biological membranes. GLUT-1 and GLUT-3 are involved in glucose delivery to the brain. Evidence suggests that both transporters are downregulated in chronic peripheral hyperglycemia. Here we show the mechanisms of glucose transport and its influence on cognitive function, including a hypothesis of how peripheral hyperglycemia related genes network interactions may lead to glucose transporters downregulation and its possible consequences.

Introduction

According to WHO Global Report on Diabetes, the number of adults living with this disease is 422 million, and in 2016, an estimated 1.6 million deaths were directly caused by diabetes [1,2]. In 2019, the global diabetes prevalence was 463 million people, rising to 578 million by 2030 and to 700 million by 2045 [3]. Diabetes is a chronic metabolic condition associated with hyperglycemia manifested by the elevation of blood glucose levels when pancreas decreases the production or stops producing insulin (type 1 diabetes) or in cases of the cells' insulin resistance (type 2 diabetes) or both [4,5]. Insulin resistance or deficiency is associated with impairments in glucose metabolism disrupt brain energy balance increasing oxidative stress, reactive oxygen species production that leads to DNA damage, and mitochondrial dysfunction, all of which drive pro-apoptosis, pro-inflammatory, and the amyloid beta protein cascades [6].

Two different family types of glucose transporter are found in the neurovascular unit at the blood–brain barrier. The sodium-dependent unidirectional transporters (SLC5), which 12 isoforms (SGLTs 1–12) have been identified. However, the most prevalent transporters are the sodium-independent bidirectional GLUT [7–9]. Glucose transporters (GLUT) are a family of integral membrane proteins that provide bidirectional transport of D-glucose and its analogues without consuming

energy and are based on the glucose concentration gradient across cell membrane [10]. In humans, 14 different GLUTs have been identified. Under basal metabolic conditions, most of these transporters, especially the GLUT-4 strongly relies on insulin dependent mechanisms and presents a major role on glucose uptake of adipocytes, cardiac and skeletal muscle cells and plays an important function in whole-body glucose homeostasis [11,12].

In the last decade, studies have shown that diabetes is associated with an increased risk of cognitive decline [13,14], affecting learning, working and episodic memory, cognitive flexibility and speed processing [15–18]. Cognitive impairment related to diabetes is traditionally associated with atherosclerosis, since diabetes has an influence in peripheral vascular disease and dyslipidemia that may lead to small vessel disease in the brain, which in turn may cause vascular dementia. Although, dyslipidemia has been also related to amyloid beta protein production [19–20]. However, more recent studies suggest that the binding mechanisms between diabetes and dementia are related to hyperinsulinemia and consequent insulin resistance, and this will cause dementia due to Alzheimer's disease (AD), not vascular dementia [21–24]. In fact, in type 2 diabetes, insulin is not capable to reduce the levels of blood glucose after a meal. In most cases the reason for this is that the insulin messenger signal no longer triggers the cellular cascade of events that leads to an increased uptake of glucose by cells [25].

* Corresponding author at: Grupo de Estudos e Pesquisas em Neurociência, Exercício, Saúde e Esporte - GENESES - Universidade Estadual de Montes Claros, Av. Doutor Rui Braga s/n, Vila Mauricéia, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

E-mail address: monteirojunior@gmail.com (R.S. Monteiro-Junior).

<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109614>

Received 23 December 2019; Received in revised form 30 January 2020; Accepted 5 February 2020

0306-9877/ © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

ANEXO B

Artigo 2 – Primeira página do artigo:

“The Link between Exercise and Homocysteine in the Alzheimer’s disease: A Bioinformatic Network Model”

REVIEW ARTICLE

The Link between Exercise and Homocysteine in the Alzheimer's Disease: A Bioinformatic Network Model

Luana Lemos Leão¹, Laís Francielle Francisca Felício¹, Knut Engedal², Gro Gujord Tangen^{2,3}, Kari Midtbø Kristiansen², Sérgio Henrique Sousa Santos^{1,4}, Alfredo Maurício Batista de Paula¹ and Renato Sobral Monteiro-Junior^{1,5,*}

¹Graduate Program of Health Sciences, State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil; ²Norwegian National Advisory Unit on Ageing and Health, Vestfold Hospital Trust, Tønsberg, Norway; ³Department of Geriatric Medicine, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; ⁴Institute of Agricultural Sciences, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brazil; ⁵Post-Graduate Program of Medicine (Neurology/Neuroscience), Federal Fluminense University, Niterói, Rio de Janeiro, Brazil; Psychiatry Institute, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

ARTICLE HISTORY

Received: October 13, 2020
Revised: February 15, 2021
Accepted: March 08, 2021

DOI:
10.2174/1871527320666210706122618

Abstract: Elevated peripheral expression of homocysteine (Hcy) is associated with an increased risk of coronary heart disease and stroke, diabetes, and cancer. It is also associated with cognitive impairment as it has been reported that high levels of Hcy cause cognitive dysfunction and memory deficit. Among several etiological factors that contribute to the pathogenesis of neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease (AD), Hcy seems to directly contribute to the generation of neurotoxicity factors. This study aims to hypothesize the molecular mechanism by which exercise can reduce the risk of neurological complications promoted by hyperhomocysteinemia (HHcy), and discuss how exercise could reduce the risk of developing AD by using bioinformatics network models. According to the genes network, there are connections between proteins and amino acids associated with Hcy, exercise, and AD. Studies have evidenced that exercise may be one of several processes by which acid nitric availability can be maximized in the human body, which is particularly important in reducing cell loss and tau pathology and, thereby, leading to a reduced risk of complications associated with HHcy and AD.

Keywords: Gene interaction network, Alzheimer's disease, homocysteine, exercise, oxidative stress, nitric oxide, HHcy.

1. INTRODUCTION

Homocysteine (Hcy) is a non-essential amino acid derivative of methionine, which is, after conversion to S-adenosylmethionine, the most important methyl group donor for numerous cellular functions, such as DNA methylation, phosphatidylcholine synthesis, and protein synthesis [1]. The serum level of Hcy associates with increased all-cause mortality risk in a linear fashion. The risk of mortality increases for each 5 $\mu\text{mol/L}$ of Hcy by 33.6% [2]. Findings from some studies suggest that elevated serum Hcy is associated with an increased risk of coronary heart disease and stroke [3-5]. Patients with acute ischemia, diastolic dysfunction, and hypertension with elevated Hcy levels showed an increased risk of both all-cause mortality and cardiovascular disease-specific mortality [6, 7]. For these reasons, the World Health Organization has considered that a high level of Hcy exhibits a strong contribution to the occurrence of cardiovascular diseases [8]. More recently, a study suggested the determination of plasma Hcy as a potential predictor of cardiovascular risk for patients with COVID-19 [9]. Moreover, hyperhomocysteinemia (HHcy) has been reported to be

a potential risk factor in many other diseases, including diabetes, neurological disorders, and cancer [10-12]. HHcy is also associated with cognitive impairment, causing cognitive dysfunction and memory deficit [13].

HHcy causes abnormal lipid metabolism, endoplasmic reticulum stress, and oxidative stress [14, 15]. HHcy-induced oxidative stress is regarded as an important mechanism for the expression of proinflammatory factors from vascular cells [16, 17]. Some studies have demonstrated that Hcy reduces the availability of endothelial-derived Nitric Oxide (NO) [18-21]. A decrease in the bioavailability of NO is associated with an increase in leukocytes-endothelial cell interaction and expression of pro-inflammatory cytokines genes [22]; and higher proliferation of smooth muscle cells, all of which have been shown to play an important role in the development of atherosclerosis [23]. The mechanism by which HHcy promotes inflammatory responses from immune cells, however, remains poorly understood.

Although oxidative stress-induced inflammation triggers many deleterious effects in several cells, healthy habits have a key-role to counterbalance these harms. Regular exercise plays a role in achieving successful aging and contributes significantly to a longer life and well-being [24]. Exercise and regular physical activity prevent the deleterious effects

* Address correspondence to this author at the Graduate Program of Health Sciences, State University of Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil; E-mail: monteirojuniorms@gmail.com

ANEXO C

Artigo 3 – Primeira página do artigo:

“Malnutrition is associated with impaired functional status in older people receiving home care nursing service”



Malnutrition Is Associated With Impaired Functional Status in Older People Receiving Home Care Nursing Service

Luana Lemos Leão^{1†}, Knut Engedal^{2,3†}, Renato Sobral Monteiro-Junior^{1,4†}, Gro Gujord Tangen^{2,3†} and Maria Krogseth^{2,5,6*†}

¹ Graduate Program of Health Sciences, State University of Montes Claros, Montes Claros, Brazil, ² Department of Geriatric Medicine, Oslo University Hospital, Oslo, Norway, ³ Norwegian National Advisory Unit on Ageing and Health, Vestfold Hospital Trust, Tønsberg, Norway, ⁴ Graduate Program of Medicine (Neurology/Neuroscience), Federal Fluminense University, Rio de Janeiro, Brazil, ⁵ Old Age Psychiatry Research Network, Telemark Hospital Trust and Vestfold Hospital Trust, Tønsberg, Norway, ⁶ Department of Nursing and Health Sciences, University of South-Eastern Norway, Drammen, Norway

OPEN ACCESS

Edited by:

Leila Itani,
Beirut Arab University, Lebanon

Reviewed by:

José Alberto Avila-Funes,
Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
(INCMNSZ), Mexico
Christina Katsagoni,
The State University of New Jersey,
United States

*Correspondence:

Maria Krogseth
mariakrogseth@gmail.com

[†]These authors have contributed
equally to this work

Specialty section:

This article was submitted to
Clinical Nutrition,
a section of the journal
Frontiers in Nutrition

Received: 23 March 2021

Accepted: 10 May 2021

Published: 14 June 2021

Citation:

Leão LL, Engedal K,
Monteiro-Junior RS, Tangen GG and
Krogseth M (2021) Malnutrition Is
Associated With Impaired Functional
Status in Older People Receiving
Home Care Nursing Service.
Front. Nutr. 8:684438.
doi: 10.3389/fnut.2021.684438

Objective: This study aimed to explore the magnitude and significance of associations among nutritional status, functional status, comorbidities, age, and gender in older adults receiving assistance from the in-home nursing care service.

Method: In this cross-sectional study, 210 home-dwelling persons 65 years or older who received in-home nursing care service were evaluated. Demographic variables, nutritional status, comorbidities, and the dependency levels of activities of daily living were analyzed. To assess the correlation among the factors that influence nutritional status, a theoretical model was developed and adjusted using the path analysis model.

Results: The primary finding is that functional status is directly associated with nutritional status ($\beta = 0.32$; $p < 0.001$) and severity of comorbidities is indirectly associated with nutritional status ($\beta = -0.07$; $p < 0.017$).

Conclusion: The elicited outcomes in this study reinforce the concept that nutritional status is linked with functional status in older adults receiving in-home care nursing service.

Keywords: nutritional status, older adult, nutritional assessment, frailty, comorbidities

INTRODUCTION

According to demographic data, the older adult population has been increasing dramatically in the last 50 years, and it will increase further in the year to come. In 2019, 703 million people were aged 65 years or above in the world. In 2,050, the number is expected to increase to 1.5 billion, meaning that one in every six people worldwide will be aged 65 years or over (1).

Aging is defined as an individual, sequential and cumulative series of physiological changes that occur in an organism over time, resulting in progressive deterioration of functioning, increased vulnerability to disease, and reduced viability (2). Aging is in most people accompanied by multimorbidity and physically debilitating conditions such as sarcopenia, frailty, dementia, and/or malnutrition (3).

ANEXO D

Parecer do Comitê Regional de Ética em Pesquisa Médica e em Saúde



Region:	Saksbehandler:	Telefon:	Vår dato:	Vår referanse:
REK sør-øst D	Silje U. Lauvrak	22845520	16.01.2020	6429
			Deres referanse:	

Maria Krogseth

6429 Akutte hendelser blant eldre personer med hjemmesykepleie

Forskningsansvarlig: Oslo universitetssykehus HF

Søker: Maria Krogseth

REKs vurdering

Vi viser til søknad om prosjektendring datert 07.10.2019 for ovennevnte forskningsprosjekt (tidligere REK-ref.: 2014/1972), samt til tilleggsopplysninger ettersendt 12.12.2019. Søknaden er behandlet av leder for REK sør-øst på fullmakt, med hjemmel i helseforskningsloven § 11.

Endringene innebærer:

- Utsettelse av prosjektslutt til 31.12.2020.

- 4 nye prosjektmedarbeidere knyttes til prosjektet: Masterstudent [redacted]
PhD-student Luana Leão, [redacted]

[redacted] Det skal også undersøkes om screeningdelen av MNA-skjemaet har samme prediktive verdi som hele MNA-skjemaet. I det andre delprosjektet (som vil inngå i Leãos PhD) skal det undersøkes forløp av ernæringsstatus over to år, og undersøkes om delirium er assosiert med de ulike forløpene.

Alle skriftlige henvendelser om saken må sendes via REK-portalen
Du finner informasjon om REK på våre hjemmesider rekportalen.no



Vedtak

Godkjent

REK har gjort en forskningsetisk vurdering av endringene i prosjektet, og godkjenner prosjektet slik det nå foreligger, jf. helseforskningsloven § 11.

Vi gjør samtidig oppmerksom på at etter ny personopplysningslov må det også foreligge et behandlingsgrunnlag etter personvernforordningen. Det må forankres i egen institusjon.

Tillatelsen er gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknaden, endringssøknad, oppdatert protokoll og de bestemmelser som følger av helseforskningsloven med forskrifter.

Med vennlig hilsen

Finn Wisløff
Professor em. dr. med.
Leder

Silje U. Lauvrak
Seniorrådgiver

Kopi til: Oslo universitetssykehus HF ved øverste administrative ledelse:
oushfdlgodkjenning@ous-hf.no

Alle skriftlige henvendelser om saken må sendes via REK-portalen
Du finner informasjon om REK på våre hjemmesider rekportalen.no

ANEXO E

Mini Avaliação Nutricional

Last name:		First name:		
Sex:	Age:	Weight, kg:	Height, cm:	Date:

Complete the screen by filling in the boxes with the appropriate numbers. Total the numbers for the final screening score.

Screening	
A Has food intake declined over the past 3 months due to loss of appetite, digestive problems, chewing or swallowing difficulties? 0 = severe decrease in food intake 1 = moderate decrease in food intake 2 = no decrease in food intake	<input type="checkbox"/>
B Weight loss during the last 3 months 0 = weight loss greater than 3 kg (6.6 lbs) 1 = does not know 2 = weight loss between 1 and 3 kg (2.2 and 6.6 lbs) 3 = no weight loss	<input type="checkbox"/>
C Mobility 0 = bed or chair bound 1 = able to get out of bed / chair but does not go out 2 = goes out	<input type="checkbox"/>
D Has suffered psychological stress or acute disease in the past 3 months? 0 = yes 2 = no	<input type="checkbox"/>
E Neuropsychological problems 0 = severe dementia or depression 1 = mild dementia 2 = no psychological problems	<input type="checkbox"/>
F1 Body Mass Index (BMI) (weight in kg) / (height in m²) 0 = BMI less than 19 1 = BMI 19 to less than 21 2 = BMI 21 to less than 23 3 = BMI 23 or greater	<input type="checkbox"/>
IF BMI IS NOT AVAILABLE, REPLACE QUESTION F1 WITH QUESTION F2. DO NOT ANSWER QUESTION F2 IF QUESTION F1 IS ALREADY COMPLETED.	
F2 Calf circumference (CC) in cm 0 = CC less than 31 3 = CC 31 or greater	<input type="checkbox"/>
Screening score (max. 14 points)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12-14 points: Normal nutritional status 8-11 points: At risk of malnutrition 0-7 points: Malnourished	

For a more in-depth assessment, complete the full MNA[®] which is available at www.mna-elderly.com

- Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. *Overview of the MNA[®] - Its History and Challenges*. J Nutr Health Aging 2006;10:456-465.
 Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. *Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF)*. J. Gerontol 2001;56A: M366-377.
 Guigoz Y. *The Mini-Nutritional Assessment (MNA[®]) Review of the Literature - What does it tell us?* J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.
 © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
 © Nestlé, 1994, Revision 2009. N67200 12/99 10M
For more information: www.mna-elderly.com

ANEXO F

Índice de Comorbidade de Charlson

Charlson comorbidity index (CCI) score

Comorbidity	Score
Prior myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Rheumatologic disease	1
Peptic ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Cerebrovascular (hemiplegia) event	2
Moderate-to-severe renal disease	2
Diabetes with chronic complications	2
Cancer without metastases	2
Leukemia	2
Lymphoma	2
Moderate or severe liver disease	3
Metastatic solid tumor	6
Acquired immune-deficiency syndrome (AIDS)	6

The CCI score was calculating using International Classification of Diseases, 9th Revision (ICD-9) codes.

ANEXO G

Índice de Barthel

Barthel Index of Activities of Daily Living

Patients's ID Card No: _____

Surname: _____

Name: _____

Instructions: Choose the scoring point for the statement that most closely corresponds to the patient's current level of ability for each of the following 10 items.

SCORE

Bowels

- 0 = incontinent (or needs to be given enemata)
- 1 = occasional (once/week)
- 2 = continent

Bladder

- 0 = incontinent or catheterized and unable to manage
- 1 = occasional accident (max once per 24 hrs)
- 2 = continent (over 7 days)

Grooming

- 0 = needs help with personal care
- 1 = independent face/hair/teeth/shaving (implements provided)

Toilet Use

- 0 = dependent
- 1 = needs some help, but can do something alone
- 2 = independent (on and off, dressing, wiping)

Feeding

- 0 = unable
- 1 = needs help cutting, spreading butter etc.
- 2 = independent (food provided within reach)

Transfer

- 0 = unable-no sitting balance
- 1 = major help (one or two people, physical), can sit
- 2 = minor help (verbal or physical)
- 3 = independent

Mobility

- 0 = immobile
- 1 = wheelchair independent including corners etc.
- 2 = walks with help of one person (verbal or physical)
- 3 = independent (but may use any aid (eg stick)

Dressing

0 = dependent

1 = needs help, but can do half unaided

2 = independent (including buttons, zips, laces etc.)

Stairs

0 = unable

1 = needs help (verbal, physical, carrying aid)

2 = independent up and down

Bathing

0 = dependent

1 = independent (or in shower)

TOTAL SCORE

(Collin *et al.*, 1988)

Scoring:

Sum the patient's scores for each item. Total possible scores range from 0 – 20, with lower scores indicating increased disability. If used to measure improvement after rehabilitation, changes of more than two points in the total score reflect a probable genuine change, and change on one item from fully dependent to independent is also likely to be reliable.

Sources:

- Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud.* 1988; 10(2):61-63.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *MD State Med J.* 1965;14:61-65
- Wade DT, Collin C. The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability? *Int Disabil Stud.* 1988;10(2):64-67.

Signature of Medical Doctor/Specialist

Medical Council Number

Date