

RELAÇÃO ENTRE OBESIDADE E DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Data de submissão: 16/02/2023

Data de aceite: 03/04/2023

Débora Fernandes Pinheiro

Docente. Departamento de Nutrição.
Universidade Alto Vale do Rio do Peixe.
Programa de Pós-Graduação em
Engenharia de Alimentos. Universidade
Federal do Paraná
Caçador – Santa Catarina
<https://orcid.org/0000-0001-5413-8994>

Ana Cristina Silva da Natividade

Mestranda em Engenharia e Ciência de
Alimentos - Universidade Federal do Rio
Grande (FURG)
Rio Grande – Rio Grande do Sul
<https://orcid.org/0000-0002-7283-1044>

Cleber do Amaral Mafessoni Liviz

Programa de Pós-Graduação em
Engenharia de Alimentos. Universidade
Federal do Paraná.
Curitiba – Paraná
<https://orcid.org/0000-0003-0859-1581>

Karoline Leticia Lovis

Programa de Pós-Graduação em
Engenharia de Alimentos. Universidade
Federal do Paraná.
Curitiba – Paraná
<https://orcid.org/0000-0002-4609-2321>

José Matheus Santos Oliveira

Mestrando em Ciência e Tecnologia de
alimentos (PPGCTA) na Universidade
Federal de Pelotas (UFPeI)
Pelotas – Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/5483484008351632>

Nayara Pereira Lima

Programa de Pós-Graduação em
Engenharia de Alimentos. Universidade
Federal do Paraná.
Curitiba – Paraná
<https://orcid.org/0000-0003-0945-5856>

Josiane Goularte Pinheiro

Discente do curso de Nutrição.
Universidade Alto Vale do Rio do Peixe.
Caçador – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/4269439270405557>

Thalia Marchinhaki Pedro Miranda

Programa de Pós-Graduação em
Engenharia de Alimentos. Universidade
Federal do Paraná.
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/9070331909025408>

Jéssica Santana Gilioli

Discente do curso de Nutrição.
Universidade Alto Vale do Rio do Peixe.
Caçador – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/3247896450135566>

Jéssica Dalla Costa

Discente do curso de Nutrição.
Universidade Alto Vale do Rio do Peixe.
Caçador – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/4366127452742188>

Djenefer Giane Baze de Miranda

Discente do curso de Nutrição.
Universidade Alto Vale do Rio do Peixe.
Caçador – Santa Catarina

Priscila Dal Bosco

Discente do curso de Nutrição.
Universidade Alto Vale do Rio do Peixe.
Caçador – Santa Catarina

RESUMO: A doença de Alzheimer é neurodegenerativa progressiva e irreversível mais comum com prevalência crescente em todo o mundo, está relacionada com o aumento da expectativa de vida, lesões vasculares, hiperglicemia, hiperinsulinemia, desregulação do apetite e obesidade. Diante do exposto o objetivo desse trabalho foi pesquisar sobre a obesidade como fator de risco para a doença de Alzheimer (DA). Para isso foi realizada uma revisão de literatura de caráter exploratório e descritivo. Verificou-se que a obesidade tem sido associada a déficits cognitivos, podendo, a longo prazo, prejudicar as transmissões sinápticas, afetar a neuroplasticidade levando a redução do volume cerebral, esses fatores aumentam a probabilidade de desenvolver a DA. A obesidade pode levar a disfunção endotelial resultando em uma oferta inadequada de oxigênio, favorecendo a formação das placas β -amiloide, que caracteriza a alteração patogênica da DA. Para tratamento da DA são utilizados os inibidores da acetilcolinesterase e antagonista dos receptores de N- metil-D- aspartato (NMDA). Conclui-se que a DA é uma doença incapacitante e progressiva que afeta de forma negativa a qualidade de vida das pessoas. O tratamento melhora a transmissão colinérgica no sistema nervoso central e evita toxicidade devido a estimulação excessiva dos receptores NMDA no cérebro.

PALAVRAS-CHAVE: Obesidade. Doença de Alzheimer. Demência.

RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY AND DEVELOPMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

ABSTRACT: Alzheimer's disease is the most common progressive and irreversible neurodegenerative disease with increasing prevalence worldwide, it is related to increased life expectancy, vascular lesions, hyperglycemia, hyperinsulinemia, appetite dysregulation and obesity. Given the above, the objective of this work was to research obesity as a risk factor for Alzheimer's disease (AD). For this, an exploratory and descriptive literature review was carried out. It was found that obesity has been associated with cognitive deficits, which may, in the long term, impair synaptic transmissions, affect neuroplasticity leading to reduced brain volume, these factors increase the likelihood of developing AD. Obesity can lead to

endothelial dysfunction resulting in an inadequate supply of oxygen, favoring the formation of β -amyloid plaques, which characterize the pathogenic alteration of AD. For the treatment of AD, acetylcholinesterase inhibitors and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists are used. It is concluded that AD is a disabling and progressive disease that negatively affects people's quality of life. The treatment improves cholinergic transmission in the central nervous system and prevents toxicity due to excessive stimulation of NMDA receptors in the brain.

KEYWORDS: Obesity. Alzheimer's disease. Dementia.

1 | INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é conhecida como doença neurodegenerativa progressiva mais comum com uma prevalência crescente em todo o mundo. De acordo com World Alzheimer Report, mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de demência (MENG et al., 2022). Caracteriza-se por duas lesões principais no cérebro: placas senis, formadas principalmente pelo peptídeo beta-amiloide ($A\beta$) e emaranhados neurofibrilares, compostos principalmente pela proteína tau hiperfosforilada (p-tau) (DETURE; DICKSON, 2019).

Os fatores de risco ambientais associados à DA incluem lesões vasculares, aterosclerose, hipertensão, intolerância à glicose, resistência à insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, desregulação do apetite e obesidade (HAYDEN, 2019). A incidência crescente causada pela obesidade se deve a mudança dos hábitos alimentares, pelo aumento do consumo da gordura e pela redução substancial da atividade física (LIORET et al., 2019).

A DA é uma das doenças mais associadas ao envelhecimento (XIA et al., 2018). Da mesma forma, o envelhecimento está ligado a um aumento do peso corporal, adiposidade e variações de hormônios e adipocinas, mostrando um padrão alterado com a idade (CHOWEN; GARCIA-SEGURA, 2020).

Um aumento no tecido adiposo pode promover uma diminuição do fluxo sanguíneo para o cérebro, levando a lesão vascular (LIORET et al., 2019). A obesidade está relacionada a alterações na vascularização cerebral, pois o tecido adiposo perivascular não é encontrado ao redor das artérias cerebrais (DORRANCE; MATIN; PIRES, 2014).

A neuroinflamação pode ser desencadeada por um desequilíbrio na microbiota intestinal devido ao consumo de dietas ricas em gorduras e açúcares (SOLAS et al., 2017), o que pode provocar uma alteração no "eixo intestino-cérebro". Assim, a obesidade estabelece como fator de risco para doença de Alzheimer.

2 | DESENVOLVIMENTO

2.1 Associação entre obesidade e déficits cognitivos

Na obesidade, o tecido adiposo branco (TAB) não apenas armazena o excesso

de energia, mas também participam da função endócrina (VÁSQUEZ-VELA; TORRES; TOVAR, 2008). TAB secreta um grupo de substâncias chamadas adipocinas que exercem funções autócrinas, parácrinas e endócrinas. efeitos no nível sistêmico e centralmente no sistema nervoso central (SNC) (FORNY-GERMANO et al., 2019).

A obesidade tem sido associada a déficits cognitivos, podendo, a longo prazo, prejudicar as transmissões sinápticas, afetar a neuroplasticidade levando a redução do volume cerebral, esses fatores aumentam a probabilidade de desenvolver a doença de Alzheimer (DA) e outras demências (FLORES-CORDERO et al., 2022; TSAI et al., 2019).

A figura 1 abaixo, representa quais são os mecanismos patológicos comuns que ligam a obesidade à Doença de Alzheimer.

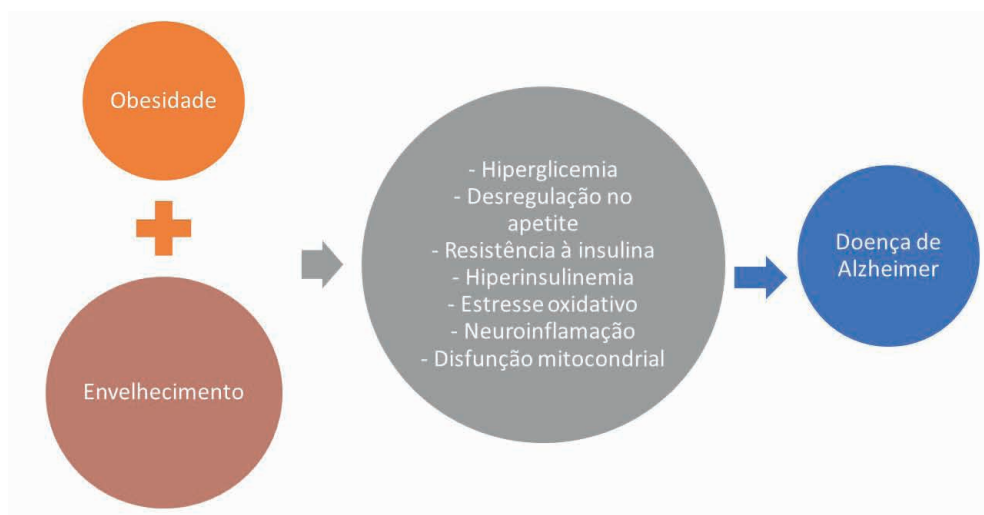


Figura 1. Mecanismos patológicos comuns que ligam a obesidade à Doença de Alzheimer (DA).

Autores, 2023.

As consequências da obesidade tendem a ter associação com o desenvolvimento da doença de Alzheimer. A deposição do peptídeo β -amiloide pode estar relacionada diretamente a fatores de risco cardiovascular como a falta da prática de exercícios físicos, níveis de cortisol aumentado, hipertensão e dieta inadequada. Há estudos que apontam que o córtex pré-frontal, também atingido pela DA, sofre danos significativos em seu tamanho, sendo que em pacientes obesos e com sobrepeso, essa região tende a diminuir, ou seja, o sobrepeso/obesidade é fator de risco para essa neurodegeneração (WILLEUMIER, TAYLOR, AMEN, 2011; FERREIRA et.al., 2014).

A obesidade, através de uma alimentação rica em açúcares e gorduras, pode modificar a microbiota intestinal disfuncional, e conseqüentemente, o eixo intestino-cérebro. Esse fenômeno tende a aumentar a inflamação sistêmica, incluindo o cérebro.

Como consequência desse processo, há uma interrupção da neuroplasticidade sináptica que desencadeia a neurodegeneração com possibilidade de atrofia cerebral. Além disso, a obesidade pode levar a disfunção endotelial levando a uma diminuição da perfusão cerebral. A oferta inadequada de oxigênio, favorece a formação das placas β -amiloide, que caracteriza a alteração patogênica da DA (SOLAS et. al 2017; ANJUM et.al., 2018).

2.2 Alterações metabólicas

O envelhecimento e distúrbios associados ao envelhecimento envolvem o equilíbrio energético alterado (BOCCARDI et al., 2017). O metabolismo, incluindo a regulação da glicose e o equilíbrio do apetite, é controlado por entradas regulatórias centrais (principalmente via hipotálamo) e sinais periféricos, como insulina, grelina, colecistocinina e adipocinas (por exemplo, leptina e adiponectina) (XIA et al., 2018). É possível que a associação entre risco aumentado de desenvolver DA e excesso de peso corporal reflita o efeito potencial de uma dieta rica em açúcares simples e gorduras para o desenvolvimento da DA (REILLY et al., 2020)

Há também uma conexão entre diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 (DM) e DA, indivíduos com DM têm aproximadamente 2 vezes mais risco de desenvolver DA, em comparação com pacientes sem a doença (ROJAS et al., 2021).

A resistência à insulina (RI) é uma condição patológica, muitas vezes referida como intolerância à glicose, na qual os tecidos-alvo não respondem fisiologicamente à insulina, resultando em hiperinsulinemia (CZECH, 2017). A hiperinsulinemia pode interromper a função fisiológica de vários órgãos vitais, prejudicando a sinalização da insulina e interrompendo a transdução da sinalização intracelular (KHALID et al., 2021). A obesidade é o principal contribuinte para a indução de resistência insulínica periférica, resultando em superprodução de ácidos graxos livres e causando estresse oxidativo (MANNA; JAIN, 2015). Estudos *in vivo* e *in vitro*, demonstraram que a resistência insulínica obesa crônica induzida por uma dieta rica em gordura exibiu um declínio cognitivo com regulação prejudicada da insulina, aumento da inflamação, disfunção mitocondrial, aumento do estresse oxidativo e apoptose no cérebro (SRIPETCHWANDEE; CHATTIPAKORN; CHATTIPARKON, 2018). Esses resultados sugerem que a RI periférica crônica pode induzir a RI cerebral e disfunção cerebral.

2.3 Hormônio Leptina

Há evidências acumuladas de estudos epidemiológicos de que as alterações no peso corporal estão associadas à doença de Alzheimer (DA) desde a obesidade na meia-idade, aumentando o risco de desenvolver DA até a perda de peso que ocorre nos estágios iniciais da DA (GRAU-RIVERA et al., 2021). Portanto, os fatores que regulam o peso corporal provavelmente influenciam o desenvolvimento e a progressão da DA (ISHII; IADECOLA, 2016). O hormônio derivado de adipócitos, a leptina, surgiu como um importante regulador

do peso corporal, principalmente pela ativação de circuitos neurais hipotalâmicos (TIMPER; BRÜNING, 2017). A leptina também tem vários efeitos pleotrópicos, incluindo a regulação da função cognitiva e efeitos neuroprotetores, sugerindo uma potencial ligação entre a leptina e a DA (MCGUIRE; ISHII, 2016).

Estudo sobre o papel da leptina no desenvolvimento da neuroinflamação tem sido cada vez mais verificados. A leptina é uma adipocina secretada pelo tecido adiposo que aumenta na obesidade e tem ações centrais não só a nível hipotalâmico, mas também em outras regiões e núcleos do sistema nervoso central (SNC), como o córtex cerebral e hipocampo (FLORES-CORDERO et al., 2022). Essas regiões expressam a forma longa do receptor de leptina LepRb, que é o único receptor de leptina capaz de transmitir a sinalização completa de leptina, e são as primeiras regiões a serem afetadas na DA (MARWARHA; GHRIBI, 2012).

2.4 Dietoterapia

As intervenções preventivas apresentam melhores resultados quando introduzidas antes dos primeiros sintomas de demência. Sabe-se que por volta dos 50 anos (ŚLIWIŃSKA; JEZIOREK, 2021), é quando ocorre alterações neuropatológicas afetando o estado nutricional, o número de sinapses, a cognição do indivíduo e o sistema nervoso tenta compensar essas alterações, atuando de maneira preventiva aumenta as chances do paciente se manter saudável por um longo período de tempo (MERLO et al., 2019). Estudos demonstram que os hábitos alimentares, que levam ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas, aumentam significativamente o risco de demência (BELLO-CORRAL et al., 2021; CENA, CALDER, 2020; MORRIS, 2016).

Estudos relatam que uma dieta rica em gordura como em ácidos graxos saturados e aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) promove a progressão da demência (TOURNISSAC et al., 2018) e acelera a patologia (ŚLIWIŃSKA; JEZIOREK, 2021; REILLY et al., 2020). Por outro lado, uma dieta rica em antioxidantes, fibras e ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 pode ter um efeito protetor no processo neurodegenerativo (ANDREU-REINÓN et al., 2021).

Entre os novos métodos de prevenção e tratamento da DA estão os nutracêuticos, que desempenham um papel fundamental, pois esses nutrientes, quando se encontram deficientes podem iniciar ou acelerar o desenvolvimento de alterações patológicas nas estruturas cerebrais (KĘPKA et al., 2022). Juntamente a isto, o ácido fólico, vitaminas B12, B6, C, E e selênio demonstraram ter um efeito protetor na função cognitiva e potencialmente reduzir os sintomas depressivos durante o envelhecimento, e suas deficiências, incluindo altos níveis de homocisteína, estão associadas a comprometimento cognitivo em idosos (LAUER et al., 2022).

2.5 Fisiopatologia da Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é um tipo de demência caracterizada pela degeneração das funções cognitivas, sendo inicialmente manifestada pela perda de memória (SOUZA et al., 2021; RODRIGUES et al., 2019). A doença foi documentada pela primeira vez pelo psiquiatra Alois Alzheimer, em 1906, ao observar um paciente de 51 anos que apresentava piora progressiva de linguagem e memória. Após o falecimento do paciente, uma autópsia revelou acúmulo de placas amilóides no espaço extracelular e lesões de neurofilamentos dos neurônios por todo o córtex cerebral, características importantes da então nomeada doença de Alzheimer (SOUZA et al., 2021).

Morfológicamente, a DA define-se por atrofia cortical com morte neuronal, acompanhada de aumento de ventrículos e sulcos cerebrais, principalmente nas áreas hipocâmpais e corticais associadas, as quais são aéreas importantes para as funções cognitivas, motoras, de aprendizagem e memória (SOUZA et al., 2021). Ainda que a etiologia da DA não esteja completamente esclarecida sabe-se que há fatores ambientais e genéticos envolvidos, sendo as principais hipóteses para explicar essa patologia a cascata amilóide e a colinérgica. (SILVA, MASSAROLLO, 2022)

Na primeira hipótese, a neurodegeneração é decorrente de uma deposição anormal de placas senis e substância β -amilóide, a partir da cisão de uma proteína precursora amilóide (APP). Já na teoria colinérgica, ocorre uma alteração no sistema colinérgico que leva ao decréscimo de substâncias colinérgicas o que pode gerar deficiências cognitivas e degeneração de neurônios colinérgicos, e, conseqüentemente, perda de colina acetiltransferase e de acetilcolinesterase, prejudicando as funções de aprendizagem e memória (SILVA, MASSAROLLO, 2022; MACHADO, CARVALHO, ROCHA SOBRINHO, 2020).

Ainda segundo Pietronigro et al, os acúmulos anormais do peptídeo β -amilóide e os emaranhados fibrilares de proteína Tau em vasos e no parênquima cerebral liberam interleucinas IL-1 e IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e radicais livres, os quais de forma excessiva causam danos ao meio neuronal. Além disso, estudos sugerem que o estresse oxidativo pode aumentar a produção e acúmulo de β -amilóide e favorecer a fosforilação da proteína Tau, o que configura um processo repetitivo em que ocorre a promoção e a progressão da DA (RODRIGUES et al., 2019).

Em decorrência dessa fisiologia deturpada os pacientes com DA apresentam um estado neuroinflamatório, causado especialmente pelos compostos neurotóxicos, como interleucinas e TNF- α , o que gera mecanismos que contribuem para o dano tecidual. Apesar das evidências mostrarem a participação das células micróglias nesse processamento do estado inflamatório é certo que os mecanismos que participam da neuroinflamação e neurodegeneração na DA são diversos, sendo constituído de um cenário multifatorial e complexo (MACHADO, CARVALHO, ROCHA SOBRINHO, 2020).

2.6 Tratamento da Doença de Alzheimer

No momento, há apenas duas classes medicamentosas aprovadas para o tratamento da DA que são os inibidores da acetilcolinesterase e antagonista dos receptores de N-metil-D- aspartato (NMDA). Esses medicamentos apresentam melhora no comportamento cognitivo, mas não são eficientes em impedir a neurodegeneração. O objetivo do tratamento medicamentoso é melhorar a transmissão colinérgica no sistema nervoso central e evitar a toxicidade da estimulação excessiva dos receptores NMDA glutamato no cérebro (RANG et al., 2016).

Os representantes mais usados dos inibidores da acetilcolinesterase são donezepila, rivastigmina, e galantamina e tendem a influenciar na melhora cognitiva nos pacientes com DA pela otimização da transmissão colinérgica no SNC. Entre os efeitos adversos dessa classe estão: tremores, bradicardia, náuseas, diarreia, anorexia e mialgia. São utilizados para o tratamento da doença nas fases leve e moderada (WHALEN, FINKELL, PANAVELIL, 2016; MACHADO, 2021).

A memantina é a representante dos antagonistas de receptores de NMDA e é utilizada na fase moderada e grave da doença. Normalmente é receitada em conjunto com os inibidores de acetilcolinesterase. Essa medicação evita efeito excitotóxicos dos neurônios bloqueando o receptor de NMDA e o influxo de Ca^{2+} no neurônio. Os efeitos adversos são muito similares aos sintomas da doença como confusão, agitação e intranquilidade (WHALEN, FINKELL, PANAVELIL, 2016; MACHADO, 2021).

O tratamento não farmacológico também é de fundamental importância para a melhora da qualidade de vida do paciente. Uma revisão de literatura concluiu que a musicoterapia é um método eficiente que provou a melhora da qualidade da vida dos pacientes por promover a diminuição da dependência na realização das atividades diárias. Terapias também são muito citadas na melhora do paciente como prática da reminiscência, estimulação cognitiva e terapia orientação para realidade (TOR), terapia ocupacional e oficinas terapêuticas (COSTA et al., 2019; MACHADO, 2021).

2.7 Considerações Finais

Atualmente a obesidade é considerada um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, é caracterizada por um acúmulo excessivo de gordura corporal que acarreta diversos prejuízos à saúde. O aumento da expectativa de vida observado na população mundial nas últimas décadas evidenciou a associação entre a obesidade e transtornos neurológicos, incluindo o comprometimento cognitivo e doença de Alzheimer.

A obesidade e seus desdobramentos podem provocar modificações na morfologia e função cerebral relacionadas a fatores como o envelhecimento e o consumo de uma dieta rica em gordura. Além disso a obesidade, resultado de uma alimentação rica em açúcares e gorduras, pode alterar a microbiota intestinal causando alterações no o eixo

intestino-cérebro, como resultado pode aumentar a inflamação sistêmica, atingindo regiões cerebrais ligadas a cognição e tem como consequência a perda da neuroplasticidade sináptica que desencadeia a neurodegeneração com possibilidade de atrofia cerebral. Além disso, a obesidade pode levar a disfunção endotelial levando a uma diminuição da perfusão cerebral. A oferta inadequada de oxigênio, favorece a formação das placas β -amiloide, que caracteriza a alteração patogênica da DA. Sugerimos que sejam realizados mais estudos que possam ajudar a esclarecer melhor a relação entre obesidade de DA.

REFERÊNCIAS

ANDREU-REINÓN, María Encarnación et al. Mediterranean diet and risk of dementia and Alzheimer's disease in the EPIC-Spain dementia cohort study. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 700, 2021.

ANJUM, Ibrar et al. Does obesity increase the risk of dementia: a literature review. **Cureus**, v. 10, n. 5, 2018.

BELLO-CORRAL, Laura et al. The Influence of Nutrition in Alzheimer's Disease: Neuroinflammation and the Microbiome vs. Transmissible Prion. **Frontiers in neuroscience**, v. 15, p. 677777, 2021.

BOCCARDI, Marina et al. The biomarker-based diagnosis of Alzheimer's disease. 2-lessons from oncology. **Neurobiology of Aging**, v.52, p.141-152, 2017.

CENA, Hellas; CALDER, Philip C. Defining a healthy diet: evidence for the role of contemporary dietary patterns in health and disease. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 334, 2020.

CHOWEN, Julie A.; GARCIA-SEGURA, Luis M. Microglia, neurodegeneration and loss of neuroendocrine control. **Progress in Neurobiology**, v. 184, p. 101720, 2020.

COSTA, Bruna Guedes Lopes et al. Métodos não farmacológicos para o tratamento do Alzheimer: uma revisão integrativa. **Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro**, v. 9, 2019.

CZECH, Michael P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. **Nature medicine**, v. 23, n. 7, p. 804-814, 2017.

DA SILVA, P.M. Terapias não farmacológicas no tratamento de pessoas idosas com doença de Alzheimer. Trabalho de conclusão de curso -Faculdade de Enfermagem Nova Esperança – FACENE, João Pessoa, 21 p, 2021.

DA SILVA MACHADO, Bruna. Terapias farmacológicas e não farmacológicas no tratamento da Doença de Alzheimer–Uma Revisão Narrativa da Literatura. **Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 9, n. 3, p. 1-11, 2021.

DETURE, Michael A.; DICKSON, Dennis W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. **Molecular neurodegeneration**, v. 14, n. 1, p. 1-18, 2019.

DORRANCE, Anne; MATIN, Nusrat; W PIRES, Paulo. The effects of obesity on the cerebral vasculature. **Current vascular pharmacology**, v. 12, n. 3, p. 462-472, 2014.

- FERREIRA, Luiz K. et al. The link between cardiovascular risk, Alzheimer's disease, and mild cognitive impairment: support from recent functional neuroimaging studies. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 36, p. 344-357, 2014.
- FLORES-CORDERO, Juan Antonio et al. Obesity as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: The Role of Leptin. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 9, p. 5202, 2022.
- FORNY-GERMANO, Leticia; DE FELICE, Fernanda G.; VIEIRA, Marcelo Nunes do Nascimento. The role of leptin and adiponectin in obesity-associated cognitive decline and Alzheimer's disease. **Frontiers in neuroscience**, v. 12, p. 1027, 2019.
- GRAU-RIVERA, Oriol et al. Association of weight change with cerebrospinal fluid biomarkers and amyloid positron emission tomography in preclinical Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 13, n. 1, p. 1-12, 2021.
- HAYDEN, Melvin R. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of late-onset Alzheimer's disease: Ultrastructural remodeling of the neurovascular unit and diabetic gliopathy. **Brain sciences**, v. 9, n. 10, p. 262, 2019.
- ISHII, Makoto; IADECOLA, Costantino. Adipocyte-derived factors in age-related dementia and their contribution to vascular and Alzheimer pathology. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1862, n. 5, p. 966-974, 2016.
- KĘPKA, Alina et al. Healthy Food Pyramid as Well as Physical and Mental Activity in the Prevention of Alzheimer's Disease. **Nutrients**, v. 14, n. 8, p. 1534, 2022.
- KHALID, Mariyam et al. Insulin signal transduction perturbations in insulin resistance. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, p. 8590, 2021.
- LAUER, Anna Andrea et al. Mechanistic Link between Vitamin B12 and Alzheimer's Disease. **Biomolecules**, v. 12, n. 1, p. 129, 2022.
- LLORET, Ana et al. Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: implication of leptin and glutamate. **Frontiers in neuroscience**, v. 13, p. 508, 2019.
- MACHADO, A. P. R.; CARVALHO, I. O.; ROCHA SOBRINHO, H. M. DA. Neuroinflamação na Doença de Alzheimer. **Revista brasileira militar de ciências**, v. 6, n. 14, 3 fev. 2020.
- MANNA, Prasenjit; JAIN, Sushil K. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. **Metabolic syndrome and related disorders**, v. 13, n. 10, p. 423-444, 2015.
- MARWARHA, Gurdeep.; GHRIBI, Othman. Leptin signaling and Alzheimer's disease. **American Journal of Neurodegenerative disease**, v.1, n.3, p.245-265, 2012.
- MCGUIRE, Matthew J.; ISHII, Makoto. Leptin dysfunction and Alzheimer's disease: evidence from cellular, animal, and human studies. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 36, n. 2, p. 203-217, 2016.
- MENG, Lei et al. Causal association evaluation of diabetes with Alzheimer's disease and genetic analysis of antidiabetic drugs against Alzheimer's disease. **Cell & Bioscience**, v. 12, n. 1, p. 1-16, 2022.

MERLO, Sara; SPAMPINATO, Simona Federica; SORTINO, Maria Angela. Early compensatory responses against neuronal injury: A new therapeutic window of opportunity for Alzheimer's Disease?. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 25, n. 1, p. 5-13, 2019.

MORRIS, Martha Clare. Nutrition and risk of dementia: overview and methodological issues. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1367, n. 1, p. 31-37, 2016.

PIETRONIGRO, E. C. et al. NETosis in Alzheimer's disease. *Front Immunol* 8: 211. 2017.

RANG, H.P; DALE, M.M. . *Farmacologia Clínica*. - 8ªedição. Editora Elsevier, 2016.

REILLY, Austin M. et al. Metabolic defects caused by high-fat diet modify disease risk through inflammatory and amyloidogenic pathways in a mouse model of Alzheimer's disease. **Nutrients**, v. 12, n. 10, p. 2977, 2020.

RODRIGUES, Nathan Miranda et al. Análise da patogênese da doença de Alzheimer: revisão narrativa da literatura. **HU Revista**, v. 45, n. 4, p. 465-470, 2019.

ROJAS, Milagros et al. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: Pathophysiologic and pharmacotherapeutics links. **World Journal of Diabetes**, v. 12, n. 6, p. 745, 2021.

SILVA, E. K. S.; DAROS MASSAROLLO, M. Estado nutricional de indivíduos com a Doença de Alzheimer e a relação entre a fisiopatologia da doença e a alimentação. *Revista Faz Ciência*, [S. l.], v. 24, n. 39, p. 120–136, 2022. DOI: 10.48075/rfc.v24i39.28246.

ŚLIWIŃSKA Silvy, JEZIOREK Malgorzata. The role of nutrition in Alzheimer's disease. **Rocz Panstw Zakl Hig in English**, v.72, n.1, p.29-39, 2021.

SOLAS, Maite et al. Inflammation and gut-brain axis link obesity to cognitive dysfunction: plausible pharmacological interventions. **Current opinion in pharmacology**, v. 37, p. 87-92, 2017.

SOUZA, Elizabeth Scatolino de et al. Doença de Alzheimer: abordagem sobre a Fisiopatologia. 2021.

SRIPETCHWANDEE, Jirapas; CHATTIPAKORN, Nipon; CHATTIPAKORN, Siriporn C. Links between obesity-induced brain insulin resistance, brain mitochondrial dysfunction, and dementia. **Frontiers in endocrinology**, v. 9, p. 496, 2018.

TIMPER, Katharina; BRÜNING, Jens C. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. **Disease models & mechanisms**, v. 10, n. 6, p. 679-689, 2017.

TOURNISSAC, Marine et al. Dietary intake of branched-chain amino acids in a mouse model of Alzheimer's disease: Effects on survival, behavior, and neuropathology. **Alzheimers Dement (NY)**, v.4, p.677-687, 2018.

TSAI, Chia-Liang et al. Differences in neurocognitive performance and metabolic and inflammatory indices in male adults with obesity as a function of regular exercise. **Experimental Physiology**, v. 104, n. 11, p. 1650-1660, 2019.

VÁZQUEZ-VELA, Maria Eugenia Frigolet; TORRES, Nimbe; TOVAR, Armando R. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. **Archives of medical research**, v. 39, n. 8, p. 715-728, 2008.

WHALEN, Karen; FINKEL, Richard; PANAVELIL, Thomas A. **Farmacologia Ilustrada-6ª Edição**. Artmed Editora, 2016.

WILLEUMIER, Kristen C.; TAYLOR, Derek V.; AMEN, Daniel G. Elevated BMI is associated with decreased blood flow in the prefrontal cortex using SPECT imaging in healthy adults. **Obesity**, v. 19, n. 5, p. 1095-1097, 2011.

XIA, Xian et al. Aging and Alzheimer's disease: comparison and associations from molecular to system level. **Aging cell**, v. 17, n. 5, p. e12802, 2018.