

Processo inflamatório decorrente da obesidade corroborado a anormalidades cerebrais

Inflammatory process resulting from obesity corroborated by brain abnormalities

Proceso inflamatorio resultante de la obesidad corroborado por anomalías cerebrales

Recebido: 17/08/2021 | Revisado: 22/08/2021 | Aceito: 22/08/2021 | Publicado: 24/08/2021

Bárbara Queiroz de Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-4597>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: barbarafigueiredo@unipam.edu.br

Ana Clara de Brito Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-2275>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: anaclarabm@unipam.edu.br

Ana Luísa Soares de Castro Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3187-3405>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: ana_castro19@outlook.pt

Bruno Faria Coury

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9236-8552>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: brunofaria@unipam.edu.br

Diego Arthur Castro Cabral

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7582-7251>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: diego.arthur.castro@gmail.com

Gabriele Durante

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6443-1123>
Centro Universitário Atenas, Brasil
E-mail: gabidurante8@gmail.com

João Pedro de Miranda Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8313-2903>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: jp.mirandacv@gmail.com

Laura Santos Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6555-8465>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: laurasoliveira@unipam.edu.br

Luana Damaceno Miranda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-2414>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: luanad.m@hotmail.com

Sara Claudino dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5290-6339>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: saraclaudino@unipam.edu.br

Resumo

Introdução: A expansão adiposa excessiva durante a obesidade causa disfunção adiposa e inflamação para aumentar os níveis sistêmicos de fatores pró-inflamatórios. O problema surge quando, em decorrência da obesidade sustentada, a resposta inflamatória não atinge seu objetivo e não se resolve, passando de uma reação local a um estado crônico sistêmico, o que pode desencadear prejuízos as funções cerebrais do indivíduo. **Objetivo:** explorar como o processo inflamatório corroborado pela obesidade poderia estar associado a anormalidades cerebrais, inclusive a demência. **Metodologia:** Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCO *Information Services*, no mês de agosto de 2021. **Resultados e discussão:** A obesidade induzida por dieta exacerba significativamente a neuropatologia semelhante à DA e piora o comprometimento cognitivo. Evidências mostram que uma dieta rica em gordura é um fator de risco para desenvolver neuropatia e polineuropatia autonômica, podendo ser devido à disfunção crônica secundária à obesidade e à inflamação devido ao acúmulo de macrófagos e aumento de citocinas pró-inflamatórias nos nervos periféricos, podendo ser visto uma redução do

volume do hipocampo e a atrofia das regiões frontal, temporal e subcortical. Conclusão: este estudo não estabelece que a gordura extra ao redor da cintura seja a causa da demência, apenas sugere uma ligação entre essas duas características.

Palavras-chave: Obesidade; Adipócitos; Inflamação; Hipótalamo; Demência.

Abstract

Introduction: Excessive fat expansion during obesity causes fat dysfunction and inflammation to increase systemic levels of pro-inflammatory factors. The problem arises when, as a result of sustained obesity, the inflammatory response does not reach its objective and is not resolved, changing from a local reaction to a chronic systemic state, which can damage the individual's brain functions. **Objective:** to explore how the inflammatory process corroborated by obesity could be associated with brain abnormalities, including dementia. **Methodology:** This is a descriptive research of the integrative literature review type. The research was conducted through online access in the National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Google Scholar, Virtual Health Library (VHL) and EBSCO Information Services databases, in August 2021 **Results and discussion:** Diet-induced obesity significantly exacerbates AD-like neuropathology and worsens cognitive impairment. Evidence shows that a high-fat diet is a risk factor for developing neuropathy and autonomic polyneuropathy, which may be due to chronic dysfunction secondary to obesity and inflammation due to the accumulation of macrophages and increased pro-inflammatory cytokines in peripheral nerves. seen a reduction in hippocampal volume and atrophy of the frontal, temporal and subcortical regions. **Conclusion:** This study does not establish that extra fat around the waist is the cause of dementia, it only suggests a link between these two characteristics.

Keywords: Obesity; Adipocytes; Inflammation; Hypothalamus; Insanity.

Resumen

Introducción: La expansión excesiva de grasa durante la obesidad provoca disfunción e inflamación de la grasa para aumentar los niveles sistémicos de factores proinflamatorios. El problema surge cuando, como consecuencia de la obesidad sostenida, la respuesta inflamatoria no alcanza su objetivo y no se resuelve, pasando de una reacción local a un estado sistémico crónico, que puede dañar las funciones cerebrales del individuo. **Objetivo:** explorar cómo el proceso inflamatorio corroborado por la obesidad podría asociarse con anomalías cerebrales, incluida la demencia. **Metodología:** Se trata de una investigación descriptiva del tipo revisión integradora de la literatura. La investigación se realizó a través del acceso en línea en las bases de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed MEDLINE), la Biblioteca Electrónica Científica en Línea (Scielo), Google Scholar, la Biblioteca Virtual de Salud (VHL) y los Servicios de Información de EBSCO, en agosto de 2021 **Resultados y discusión:** Dieta- La obesidad inducida exagera significativamente la neuropatología similar a la EA y empeora el deterioro cognitivo. La evidencia muestra que una dieta alta en grasas es un factor de riesgo para desarrollar neuropatía y polineuropatía autonómica, que puede deberse a disfunción crónica secundaria a obesidad e inflamación por acumulación de macrófagos y aumento de citocinas proinflamatorias en nervios periféricos. en volumen hipocámpal y atrofia de las regiones frontal, temporal y subcortical. **Conclusión:** este estudio no establece que el exceso de grasa alrededor de la cintura sea la causa de la demencia, solo sugiere un vínculo entre estas características.

Palabras clave: Obesidad; Adipocitos; Inflamación; Hipótalamo; Locura.

1. Introdução

A obesidade, uma epidemia mundial, confere risco aumentado para várias doenças graves, e é cada vez mais reconhecida como uma causa crescente de risco de câncer evitável. A inflamação crônica, um conhecido mediador do câncer, é uma característica central da obesidade, levando a muitas de suas complicações, e a inflamação induzida pela obesidade confere risco de câncer adicional além da própria obesidade. Múltiplos mecanismos facilitam essa forte associação entre câncer e obesidade, haja vista que o tecido adiposo é um importante órgão endócrino, que secreta vários hormônios, incluindo leptina e adiponectina, e quimiocinas que podem regular o comportamento tumoral, a inflamação e o microambiente tumoral. Desse modo, a expansão adiposa excessiva durante a obesidade causa disfunção adiposa e inflamação para aumentar os níveis sistêmicos de fatores pró-inflamatórios (Deng et al., 2016).

As citocinas são mensageiros químicos liberados para regular a expressão gênica em um determinado órgão ou tipo de célula e que interagem de forma complexa, induzindo ou inibindo mutuamente sua produção e efeitos. Em uma situação de influxo e armazenamento excessivo de nutrientes, deve haver mecanismos operando dentro e a partir da célula para manter ou restaurar a homeostase energética. Certas citocinas, por exemplo, IL-6 e TNF α , são conhecidas por induzir resistência à

insulina, portanto, sua produção local poderia constituir um mecanismo regulador para impedir o adipócito hipertrofiado de armazenar lipídios. Ou, então, a infiltração de macrófagos em resposta a quimiocinas derivadas de adipócitos, como a proteína quimiotática de monócitos 1 ou fator inibidor da migração de macrófagos, pode responder à necessidade de limpar o tecido adiposo de células de gordura disfuncionais e necróticas, como os fagócitos normalmente fazem, por exemplo, durante uma resposta inflamatória aguda no contexto de uma infecção (Heredia et al., 2012).

O problema surge quando, em decorrência da obesidade sustentada, a resposta inflamatória não atinge seu objetivo e não se resolve, passando de uma reação local a um estado crônico sistêmico, o que pode desencadear prejuízos as funções cerebrais do indivíduo. Os mecanismos que ligam a obesidade à inflamação crônica sistêmica de baixo grau ainda não são totalmente compreendidos, mas diferentes explicações plausíveis foram propostas (Hotamisligil, 2006). Sob essa perspectiva, o presente estudo tem como objetivo explorar como o processo inflamatório corroborado pela obesidade poderia estar associado a anormalidades cerebrais, inclusive a demência.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, que buscou responder quais as evidências sobre o processo inflamatório corroborado pela obesidade e as anormalidades cerebrais. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Google Scholar*, *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e *EBSCO Information Services*, no mês de agosto de 2021. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: "obesity", "adipocytes", "inflammation", "chemokines", "neurological disease", "Alzheimer", "dementia", "cognitive decline", em português: "Covid-19", "obesidade", "adipócitos", "inflamação", "quimiocinas", "doença neurológica", "Alzheimer", "demência", "declínio cognitivo" e em espanhol: "obesidad", "adipocitos", "inflamación", "quimiocinas", "enfermedad neurológica", "Alzheimer", "demencia", "deterioro cognitivo".

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2004 a 2021, em inglês, português e espanhol. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês, português e espanhol, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não relacionassem o processo inflamatório corroborado pela obesidade e as anormalidades cerebrais. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Assim, totalizaram-se 35 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima, dos últimos dezessete anos e em línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

3. Resultados e Discussão

Estudos têm considerado a inflamação causada pela obesidade como um fator de risco para doenças neurológicas, como a doença de Alzheimer e outras comorbidades neurais, como depressão, ansiedade, déficits de memória e aprendizado, que tem levado a hipótese de que o cérebro poderia ser a disfunção inicial que corroboraria a obesidade ou ainda uma consequência do próprio problema central (Niccolai et al., 2019). Os pesquisadores da *University of South Australia* alertaram que a gordura corporal poderia aumentar o risco de demência e derrame. Examinando a substância cinzenta do cérebro de cerca de 28.000 pessoas, a primeira pesquisa mundial mostrou que o aumento da gordura corporal leva ao aumento da atrofia da massa cinzenta no cérebro e, conseqüentemente, maior risco de declínio da saúde do cérebro. O estudo usou a randomização de Mendel para examinar os dados genéticos de até 336.000 registros individuais no Biobank do Reino Unido, com

informações autorreferidas e registros hospitalares e de óbitos vinculados para conectar demência e acidentes vasculares cerebrais. Foi constatado que a substância encefálica cinzenta dos grupos de meia-idade a idosa (37-73) diminuiu 0,3% para cada 1 kg/m² extra, o que é equivalente a 3 kg de peso extra para indivíduos de estatura média (173 cm) (Thomas et al., 2008).

Embora a doença de Alzheimer (DA) tenha sido reconhecida como a causa mais comum de demência por décadas (Ganguli et al. 2011), os fatores de estilo de vida são cada vez mais reconhecidos como modificadores de risco para a DA. A obesidade na meia-idade, em particular, foi identificada como um fator de risco para demência futura (Ho et al. 2010). Essa relação é um foco importante para a redução potencial do risco, particularmente dada a falta de tratamentos eficazes atualmente disponíveis para a DA. No entanto, a natureza dessa relação entre sobrepeso ou obesidade e o risco de DA permanece desconhecida. As tentativas de entender melhor essa questão em humanos, têm usado a neuroimagem como uma ferramenta fundamental. Trabalhos anteriores demonstraram que a perda de volume cerebral relacionada à obesidade e ao sobrepeso pode se sobrepor nas mesmas regiões visadas pela patologia da DA, como o hipocampo (Raji et al. 2010). Essas mudanças foram demonstradas mesmo em indivíduos cognitivamente normais, bem como em pessoas com comprometimento cognitivo leve e DA (Boyle et al. 2015).

A obesidade é uma condição precursora de vários distúrbios, incluindo doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e diabetes tipo 2 (DM2). Mais recentemente, a obesidade e suas comorbidades associadas foram identificadas como fatores de risco significativos para o declínio cognitivo e o desenvolvimento de DA (Jayaraman et al. 2014). Uma crescente literatura sugere que a resistência à insulina e a desregulação da sinalização da insulina associada ao DM2 são precursores tanto do comprometimento cognitivo quanto da DA (Profenno et al. 2010). DM2 em humanos demonstrou aumentar a taxa de declínio mental relacionado à idade (Hassing et al. 2004), e aqueles com DM2 demonstraram desenvolver comprometimento cognitivo mais cedo do que aqueles sem esse fator de risco (Cigolle et al. 2011). Além disso, adultos com T2D têm um risco significativamente aumentado de DA (Luchsinger et al., 2012). Da mesma forma, a obesidade parece aumentar significativamente o risco de DA, particularmente quando está presente durante a meia-idade (Fitzpatrick et al., 2009).

Em concordância geral com esses achados, estudos experimentais em modelos de camundongo de DA demonstram que a obesidade induzida por dieta exacerba significativamente a neuropatologia semelhante à DA e piora o comprometimento cognitivo (Julien et al. 2010). A dieta rica em gordura de curto prazo em um modelo de camundongo com DA mostrou causar disfunção metabólica leve e prejuízo cognitivo significativo, embora nenhuma alteração tenha sido observada nos níveis de A β , uma proteína-chave na patogênese da DA (Herculano et al. 2013). Dietas ricas em gordura e sacarose também mostraram afetar o acúmulo, processamento e hiperfosforilação de tau (Takalo et al. 2014). Em alguns casos, os camundongos machos são mais vulneráveis ao comprometimento cognitivo induzido pela dieta (Hwang et al. 2010). Uma vez que os homens geralmente apresentam déficits metabólicos significativamente mais robustos em resposta a dietas ricas em gordura (Barron et al., 2013), isso pode sugerir que alguns aspectos do comprometimento cognitivo induzido pela obesidade estão relacionados a distúrbios metabólicos, incluindo resistência à insulina. No entanto, uma vez que mesmo a exposição de curto prazo (9 dias) a dietas ricas em gordura resulta em comprometimento da memória espacial em ratos, efeitos mais imediatos da dieta também devem contribuir para déficits cognitivos. Dietas ricas em açúcares também podem produzir resultados negativos em modelos de camundongos com DA (Murray et al. 2009). Juntos, esses estudos mostram que a exposição a dietas indutoras de obesidade resulta em mudanças neurais rápidas e de longo prazo que prejudicam o desempenho cognitivo e aceleram o desenvolvimento de patologias semelhantes à DA (Hsu et al., 2015).

Os mecanismos pelos quais a obesidade aumenta o risco de DA e déficits cognitivos são desconhecidos, embora inúmeras possibilidades tenham sido propostas (Jayaraman et al. 2014). Um conceito amplamente discutido é que o risco de DA está ligado a mudanças no metabolismo da glicose e na sinalização da insulina (Blázquez et al. 2014). Consistente com esta posição, uma redução no metabolismo da glicose no cérebro demonstrou ser um sintoma pré-clínico de DA. Essa redução

parece estar associada à alteração da sinalização da insulina. Em pacientes obesos, a resistência à insulina resulta em uma liberação elevada de insulina periférica, mas as concentrações de insulina no cérebro são reduzidas, provavelmente devido a uma diminuição no transporte de insulina através da barreira sangue-cérebro (Craft, 2007). Além dos déficits relacionados à insulina induzidos pela obesidade, o aumento da adiposidade tem outros efeitos sistêmicos que podem contribuir para a indução e progressão da DA. Por exemplo, o aumento da adiposidade eleva a neuroinflamação (Valles et al., 2015), que foi implicada como um mecanismo patológico na DA (Rogers et al. 2009). Ademais, a inflamação cerebrovascular em particular tem sido amplamente associada com a obesidade. Na verdade, a inflamação vascular pode preceder a DA, pois um modelo roedor transgênico de obesidade e DA mostrou inflamação cerebrovascular e déficits cognitivos antes da deposição de A β (Takeda et al. 2013).

O fluxo sanguíneo cerebral regional também tem sido usado para rastrear anormalidades cerebrais relacionadas à obesidade. Por exemplo, um estudo de tomografia computadorizada de emissão de fóton único baseado em voxel (SPECT) mostrou hipoperfusão relacionada ao índice de massa corporal (IMC) (Willeumier et al. 2012), em jogadores aposentados da National Football League. Acredita-se que a obesidade promova a hipoperfusão ao promover a remodelação interna hipertrófica da vasculatura cerebral (Dorrance et al. 2014). Mudanças estruturais no cérebro também foram relatadas em pessoas que fazem dieta com sucesso (Honea et al. 2017). A perda de peso também foi mostrada em uma revisão sistemática como relacionada à atenuação do declínio cognitivo (Veronese et al. 2017).

Sob esse contexto, em novo estudo de Amen et al. (2020) indicou-se que o excesso de peso ou obesidade reduz significativamente o fluxo sanguíneo no cérebro. O estudo também mostra que o aumento da atividade física pode modificar positivamente, ou mesmo anular, essa redução no fluxo sanguíneo cerebral. O estudo contém informações relevantes de grande interesse para o público em geral; uma vez que o fluxo sanguíneo reduzido no cérebro, ou "hipoperfusão cerebral", é um mecanismo inicial na demência vascular e na doença de Alzheimer. O estudo investiga três diferentes medidas de obesidade - índice de massa corporal (IMC), relação cintura-quadril e circunferência da cintura, bem como atividade física, em adultos com mais de 50 anos.

As descobertas do estudo de Xu et al. (2011) revelam que estar acima do peso ou obeso está associado à redução do suprimento de sangue para o cérebro. Enquanto o fluxo sanguíneo cerebral diminui com a idade, neste estudo a influência negativa da obesidade no fluxo sanguíneo cerebral mostrou ser maior do que a idade. No entanto, ser fisicamente ativo ajuda a cancelar os efeitos negativos da obesidade no fluxo sanguíneo cerebral. O aumento do IMC, da relação cintura-quadril e do tamanho da cintura estão associados a menos suprimento de sangue para o cérebro. Um aumento no tamanho da cintura de + 1 cm está associado à mesma redução no fluxo sanguíneo cerebral de +1 ano de idade. Níveis mais elevados de atividade física modificam as associações entre a redução do fluxo sanguíneo cerebral e a obesidade.

Evidências mostram que uma dieta rica em gordura é um fator de risco para desenvolver neuropatia e polineuropatia autonômica, podendo ser devido à disfunção crônica secundária à obesidade e à inflamação devido ao acúmulo de macrófagos e aumento de citocinas pró-inflamatórias nos nervos periféricos, podendo ser visto uma redução do volume do hipocampo e a atrofia das regiões frontal, temporal e subcortical (Sande-Lee et al., 2012). O menor volume nas áreas ligadas à recompensa pode ser por deficiência de ativação funcional nessas áreas, podendo explicar o excesso de alimentação (Wang et al., 2016). Exames de ressonância magnética funcional em obesos mostraram relação entre maior IMC ao menor volume e espessura cerebral na massa cinzenta, lesão neuronal e densidade de massa cinzenta no hipocampo e cerebelo, podendo haver perda cognitiva e motora. Analisou em idosos intelectualmente normais e obesos, com sobrepeso e magros, onde os obesos tinham menor volume do tálamo, hipocampo, agenesia do corpo caloso e córtex frontal (Carnell et al., 2012). Nota-se, também, que o aumento de gordura visceral está inversamente relacionado à memória e atenção verbal, ocasionando ao hipocampo menor e a um maior volume ventricular. O menor volume do hipocampo pode explicar as altas taxas de demência e declínio cognitivo em

pessoas obesas. A obesidade infantil, em particular, está ligada à diminuição da rotação mental, função executiva, atenção, raciocínio lógico e desempenho na leitura (Niccolai et al., 2019).

4. Conclusão

O conhecimento acerca dos mecanismos que levam à perda do controle homeostático do balanço energético e fluxo sanguíneo cerebral em modelos animais de obesidade cresceu muito nos últimos anos. Esses mecanismos envolvem o desenvolvimento de um processo inflamatório no hipotálamo e eventualmente lesão neuronal, resultando em resistência local à ação da leptina e da insulina. Em humanos também existem indícios, embora indiretos, de que alterações semelhantes estejam presentes na obesidade. Intervenções capazes de frear ou limitar esse processo podem se tornar importantes estratégias para a prevenção e o tratamento da obesidade e de doenças relacionadas, dentre elas, as anormalidades cerebrais. No entanto, este estudo não estabelece que a gordura extra ao redor da cintura seja a causa da demência, apenas sugere uma ligação entre essas duas características. Dessa maneira, é de suma importância que a comunidade científica dê seguimento a esses achados.

Referências

- Amen, D. G., Joseph, W., Noble, G. & Andrew, N. (2020). Padrões de fluxo sanguíneo cerebral regional em função da obesidade em adultos. *Journal of Alzheimer's Disease*, 77 (3), 1331-1337.
- Barron, A. M., Rosario, E. R., Elteriefi, R. & Pike, C. J. (2013). Efeitos específicos do sexo da dieta rica em gordura nos índices da síndrome metabólica em camundongos 3xTg-AD: implicações para a doença de Alzheimer. *PLoS One*, 8 (2), 55-68.
- Blázquez, E., Velázquez, E., Hurtado-Carneiro, V., & Ruiz-Albusac, JM (2014). Insulina no cérebro: suas implicações fisiopatológicas para estados relacionados com a resistência central à insulina, tipo 2, diabetes e doença de Alzheimer. *Frente. Endocrinol. (Lausanne)* 5 (161), 43-54.
- Boyle, C. P., Raji, C. A., Erickson, K. I., Lopez, O. L., Becker, J. T., Gach, H. M., Longstreth, W. T., Teverovsky, L., Kuller, L. H., Carmichael, O. T. & Thompson, P. M. (2015). Atividade física, índice de massa corporal e atrofia cerebral na doença de Alzheimer. *Neurobiology*, 36 (1), 194-202.
- Carnell, S., Gibson, C., Benson, L., Ocher, C. N., & Geliebter, A. (2012). Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity. *Obesity Review*, 13 (1), 43-56.
- Cigolle, C. T., Lee, P. G., Langa, K. M., Lee, Y. Y., Tian, Z. & Blaum, C. S. (2011). Condições geriátricas se desenvolvem em adultos de meia-idade com diabetes. *J. Gen. Intern. Med.* 26 (1), 272-279.
- Craft, S. (2007). Resistência à insulina e patogênese da doença de Alzheimer: mecanismos potenciais e implicações para o tratamento. *Curr. Alzheimer Res.* 4 (2), 147-152.
- Deng, T., Lyon, C. J., Stephen, B., Caligiuri, M. A. & Hsueh, W. A. (2016). Obesidade, inflamação e câncer. Revisão Anual de Patologia: Mecanismos de Doença. *Nutrire*, 11 (1), 421-449.
- Dorrance, A., Matin, N. & Pires, P. (2014). Os efeitos da obesidade na vasculatura cerebral. *Curr Vasc Pharmacol*, 12 (1), 462-472.
- Fitzpatrick, A. L., Kuller, L. H., Lopez, O. L., Diehr, P., O'Meara, E. S. & Longstreth, W. T. (2009). Obesidade na meia-idade e na velhice e o risco de demência: estudo de saúde cardiovascular. *Arco. Neurol.* 66 (3), 336-342.
- Ganguli, M. & Rodriguez, E. (2011). Idade, doença de Alzheimer e o quadro geral. *Int Psychogeriatr.*, 23 (1), 1531-1534.
- Hassing, L. B., Hofer, S. M., Nilsson, S. E., Berg, S., Pedersen, N. L. & McClearn, G. (2004). Comorbidade tipo 2, diabetes mellitus e hipertensão exacerbam declínio cognitivo: evidências de um estudo longitudinal. *Age Aging* 33 (1), 355-361.
- Herculano, B., Tamura, M., Ohba, A., Shimatani, M., Kutsuna, N. & Hisatsune, T. (2013). Beta-alanil-L-histidina resgata déficits cognitivos causados pela alimentação com uma dieta rica em gordura em um modelo de camundongo transgênico com doença de Alzheimer. *J. Alzheimers Dis.* 33 (1), 983-997.
- Heredia, F., Gómez, S. M. & Marcos, A. (2012). Obesidade, inflamação e sistema imunológico. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71 (2), 332-338.
- Ho, A. J., Raji, C. A., Becker, J. T., Lopez, O. L., Kuller, L. H., Hua, X., Lee, S., Dinov, I. D., Stein, J. L., Jack, C. R., Weiner, M. W., Toga, A. W. & Thompson, P. M. (2010). A obesidade está associada a um menor volume cerebral em 700 pacientes com DA e MCI. *Neurobiol Aging*, 31 (1), 1326-1339.
- Honea, R. A., Szabo-Reed, A. N., Lepping, R. J., Perea, R., Breslin, F., Martin, L. E., Brooks, L. E., Donnelly, J. E. & Savage, C. R. (2016). A morfometria baseada em voxel revela alterações de volume de substância cinzenta do cérebro em dieters bem-sucedidos: alterações de volume cerebral em sucesso dieters. *Obesity*, 24 (1), 1842-1848.
- Hotamisligil, G. S. (2006) Inflamação e distúrbios metabólicos. *Nature*, 444 (1), 860-867
- Hwang, L. L., Wang, C. H., Li, T. L., Chang, S. D., Lin, L. C. & Chen, C. P. (2010). Diferenças de sexo na obesidade induzida por dieta rica em gordura, alterações metabólicas e déficits de aprendizagem e plasticidade sináptica em camundongos. *Obesity*, 18 (2), 463-469.

- Jayaraman, A. & Pike, C. J. (2014). Doença de Alzheimer e diabetes tipo 2: vários mecanismos contribuem para as interações. *Curr. Diab. Rep.* 14 (1), 464-476.
- Jayaraman, A., Lent-Schochet, D. & Pike, C. J. (2014). A obesidade induzida por dieta e a baixa testosterona aumentam a neuroinflamação e prejudicam a função neural. *J. Neuroinflammation* 11 (162), 1-12.
- Julien, C., Tremblay, C., Phivilay, A., Berthiaume, L., Emond, V. & Julien, P. (2010). A dieta rica em gordura agrava as patologias beta-amilóide e tau no modelo de camundongo 3xTg-AD. *Neurobiol.* 31 (2), 1516-1531.
- Lizarbe, B., Benitez, A., Brioso, G. A. P., Sánchez, M. M., López, P. L., Ballesteros, P. & Cerdán, S. (2013). Hypothalamic metabolic compartmentation during appetite regulation as revealed by magnetic resonance imaging and spectroscopy methods. *Neuroenergetics*, 5 (6), 1-14.
- Luchsinger, J. A., Cheng, D., Tang, M. X., Schupf, N. & Mayeux, R. (2012). A obesidade central em idosos está relacionada à doença de Alzheimer de início tardio. *Alzheimer Dis. Assoc. Desordem.* 26 (1), 101-105.
- Murray, A. J., Knight, N. S., Cochlin, L. E., McAleese, S., Deacon, R. M. & Rawlins, J. N. (2009). Deterioração do desempenho físico e função cognitiva em ratos com alimentação com alto teor de gordura por curto prazo. *FASEB J.* 23 (4), 4353-4360
- Niccolai, E., Boem, F., Russo, E. & Amedeo, A. (2019). The Gut-Brain Axis in the Neuropsychological Disease Model of Obesity: A Classical Movie Revised by the Emerging Director "Microbiome". *Nutrients*, 11 (1), 156-181.
- Profenno, L. A., Porsteinsson, A. P. & Faraone, S. V. (2010). Meta-análise do risco da doença de Alzheimer com obesidade, diabetes e doenças relacionadas. *Biol. Psychiatry* 67 (1), 505-512.
- Raji, C. A., Ho, A. J., Parikshak, N. N., Becker, J. T., Lopez, O. L., Kuller, L. H., Hua, X., Leow, A. D., Toga, A. W. & Thompson, P. M. (2010). Brain structure and obesity. *Hum Brain Mapp.*, 31 (1), 353-364.
- Rogers, N. H., Perfield, J. W., Strissel, K. J., Obin, M. S. & Greenberg, A. S. (2009). O gasto energético reduzido e o aumento da inflamação são eventos precoces no desenvolvimento da obesidade induzida pela ovariectomia. *Endocrinology*, 150 (3), 2161-2168.
- Sande-Lee, S. V. & Velloso, L. A. (2012). Disfunção hipotalâmica na obesidade. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 56 (6), 341-250.
- Takalo, M., Haapasalo, A., Martiskainen, H., Kurkinen, KM, Koivisto, H. & Miettinen, P. (2014). A dieta rica em gordura aumenta a expressão de tau no cérebro de camundongos com DM2 e AD, independentemente do estado metabólico periférico. *J. Nutr. Biochem.* 25 (4), 634-641.
- Takeda, S., Sato, N., Ikimura, K., Nishino, H., Rakugi, H. & Morishita, R. (2013). Aumento da vulnerabilidade da barreira hematoencefálica à inflamação sistêmica em um modelo de camundongo com doença de Alzheimer. *Neurobiol.* 34 (3), 2064-2070.
- Thomas, C., Hyppönen, E. & Power, C. (2008) Obesity and type 2 diabetes risk in midadult life: the role of childhood adversity. *Pediatrics*, 121 (5), 1-10.
- Valles, A. A., Inoue, W., Rummel, C., & Luheshi, G. N. (2015). Obesidade, adipocinas e neuroinflamação. *Neuropharmacology*, 96 (10), 124-134.
- Veronese, N., Facchini, S., Stubbs, B., Luchini, C., Solmi, M., Manzato, E., Sergi, G., Maggi, S., Cosco, T. & Fontana, L. (2017). A perda de peso está associada a melhorias na função cognitiva entre pessoas com sobrepeso e obesas: uma revisão sistemática e meta-análise. *Neurosci Biobehav Rev.*, 72 (1), 87-94.
- Wang, C., Chan, J. S., Ren, L. & Yan, J. H. (2016). Obesity Reduces Cognitive and Motor Functions across the Lifespan. *Neural Plasticity*, 2016 (1), 1-13.
- Willeumier, K., Taylor, D. V. & Amen, D. G. (2012). Massa corporal elevada em jogadores da National Football League associada a deficiência cognitiva e diminuição da atividade do córtex pré-frontal e do polo temporal. *Transl Psychiatry*, 2 (68), 1-10.
- Xu, W. L., Atti, A. R., Gatz, M., Pedersen, N. L., Johansson, B. & Fratiglioni, L. (2011). O sobrepeso e a obesidade na meia-idade aumentam o risco de demência na velhice: Um estudo de gêmeos de base populacional. *Neurology*, 76 (1), 1568-1574.