

## **Impacto de dietas obesogênicas em aspectos comportamentais e em biomarcadores preditivos de doença de Alzheimer: uma revisão de literatura**

**Obesogenic diets' impact on behavioral aspects and predictive biomarkers of Alzheimer's disease: a literature review**

**Impacto de las dietas obesogénicas en aspectos conductuales y biomarcadores predictivos de la enfermedad de Alzheimer: una revisión de la literatura**

Recebido: 29/01/2022 | Revisado: 02/02/2022 | Aceito: 06/02/2022 | Publicado: 12/02/2022

**Lilian Moura Costa da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2808-0375>

Universidade Federal do Pampa, Brasil

E-mail: [liliansilva.aluno@unipampa.edu.br](mailto:liliansilva.aluno@unipampa.edu.br)

**Gabriela Kimi Sudo Martelleto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7034-1770>

Universidade Federal do Pampa, Brasil

E-mail: [gabrielamartelleto.aluno@unipampa.edu.br](mailto:gabrielamartelleto.aluno@unipampa.edu.br)

**Ana Carolina de Macedo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9805-1492>

Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

E-mail: [anamacedo.ac@gmail.com](mailto:anamacedo.ac@gmail.com)

**Isabel Cristina de Macedo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6215-1371>

Universidade Federal do Pampa, Brasil

E-mail: [isabelmacedo@unipampa.edu.br](mailto:isabelmacedo@unipampa.edu.br)

### **Resumo**

**Introdução:** Obesidade e a Doença de Alzheimer (DA) são doenças crônicas que afetam milhões de pessoas pelo mundo. Postula-se atualmente que a obesidade pode contribuir para o estabelecimento da DA. **Objetivo:** Realizar uma revisão narrativa de literatura para analisar o efeito de dietas obesogênicas com alto teor de gordura ou alto teor de sacarose em modelo animal e comparar o estabelecimento de alterações comportamentais e em biomarcadores preditivos de DA entre esses modelos. **Método:** Foram realizadas buscas nas bases de dados LILACS, SciELO e MEDLINE nos últimos dez anos. Foram empregados os descritores “obesidade”, “doença de Alzheimer” e “dietas”. **Resultados:** Muitos estudos empregam dietas obesogênicas com alto teor de gordura para avaliar o desenvolvimento de obesidade e parâmetros de DA. Um número bem menor de estudos emprega dietas obesogênicas com alto teor de sacarose, porém ambos os modelos apresentam similaridades em alterações comportamentais (déficit de memória e cognição), em biomarcadores centrais (peptídeo beta-amiloide e proteína TAU), resistência à insulina e neuroinflamação. **Conclusão:** Estudos com humanos têm apontado a neuroinflamação, a resistência e o acúmulo de peptídeo beta-amiloide e proteína Tau hiperfosforilada como prováveis causas de neurodegeneração e consequente comprometimento da memória e cognição na DA.

**Palavras-chave:** Obesidade; Doença de Alzheimer; Dieta.

### **Abstract**

**Introduction:** Obesity and Alzheimer's Disease (AD) are chronic diseases that affect millions of people around the world. It is currently postulated that obesity may contribute to the establishment of AD. **Objective:** The aim of this study was to carry out a narrative literature review to analyze the effect of high-fat or high-sucrose obesogenic diets in an animal model and compare the establishment of behavioral changes and predictive AD biomarkers between these models. **Method:** Searches were performed in LILACS, SciELO and MEDLINE databases in the last ten years. The descriptors “obesity”, “Alzheimer's disease” and “diets” were used. **Results:** Many studies employ high-fat obesogenic diets to assess the development of obesity and AD parameters. A much smaller number of studies employ obesogenic diets with high sucrose content, but both models show similarities in behavioral changes (memory and cognition deficit), in central biomarkers (beta-amyloid peptide and TAU protein), insulin resistance and neuroinflammation. **Conclusion:** It is noteworthy that studies with humans have pointed out neuroinflammation, resistance and accumulation of beta-amyloid peptide and hyperphosphorylated Tau protein as probable causes of neurodegeneration and consequent impairment of memory and cognition in AD.

**Keywords:** Obesity; Alzheimer's Disease; Diet.

## Resumen

**Introducción:** La obesidad y la enfermedad de Alzheimer (EA) son enfermedades crónicas que afectan a millones de personas en todo el mundo. Actualmente se postula que la obesidad puede contribuir al establecimiento de la EA. **Objetivo:** Realizar una revisión narrativa de la literatura para analizar el efecto de dietas obesogénicas ricas en grasas o ricas en sacarosa en un modelo animal y comparar el establecimiento de cambios conductuales y en biomarcadores predictivos de EA entre estos modelos. **Método:** Se realizaron búsquedas en las bases de datos LILACS, SciELO y MEDLINE en los últimos diez años. Se utilizaron los descriptores “obesidad”, “enfermedad de Alzheimer” y “dieta”. **Resultados:** Muchos estudios emplean dietas ricas en grasas obesogénicas para evaluar el desarrollo de la obesidad y los parámetros de la EA. Un número mucho menor de estudios emplean dietas obesogénicas con alto contenido de sacarosa, pero ambos os modelos muestran similitudes en cambios de comportamiento (déficit de memoria y cognición), en biomarcadores centrales (péptido beta-amiloide y proteína TAU), resistencia a la insulina y neuroinflamación. **Conclusión:** Los estudios con humanos han señalado la neuroinflamación, la resistencia y la acumulación de péptido beta-amiloide y proteína Tau hiperfosforilada como causas probables de neurodegeneración y el consiguiente deterioro de la memoria y la cognición en la EA.

**Palabras clave:** Obesidad; Enfermedad de Alzheimer; Dieta.

## 1. Introdução

A obesidade é uma doença crônica, multifatorial decorrente do armazenamento excessivo de triglicéridos no tecido adiposo, relacionada a diversas comorbidades como diabetes mellitus, cardiopatias e síndrome metabólica (Wanderley & Ferreira, 2010; Loureiro et al., 2019; Mayoral et al., 2020). Segundo dados da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica - ABESO, estima-se que em 2025 cerca de 2,3 bilhões de adultos no mundo estarão acima do peso, sendo que destes, aproximadamente, 700 milhões estarão obesos. No Brasil, pesquisa realizada pela Secretaria de Vigilância em Saúde, vinculada ao Ministério da Saúde, indica que mais da metade da população adulta apresenta excesso de peso, e destes, cerca de 20% estão obesos, esses dados são apresentados pela Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (Abeso, 2021). É crescente também a preocupação com a obesidade infantil, e estudos de prevalência com esse público são muito relevantes (Souza et al., 2020).

Sabe-se que a obesidade é fator de risco para doenças neurodegenerativas como a Doença de Alzheimer (DA) (Gustafson et al., 2003) que é considerada a forma mais prevalente de distúrbio neurodegenerativo, caracterizada, segundo a *Alzheimer's disease international*, pela perda da função cognitiva e demência (ADI, 2019), acometendo, em sua maioria, pessoas idosas, figurando como a quinta causa de morte desse grupo populacional (Sousa et al., 2020). A DA é uma condição muito complexa envolvendo vias moleculares específicas com a perda de conexões sinápticas, morte celular, gliose, inflamação no tecido cerebral com prejuízo à cognição, ao comportamento e às funções sensorio-motoras resultando na perda das funções e da autonomia do paciente (Elahi et al., 2017). Estima-se que existam mais de 50 milhões de pessoas com demência no mundo. Conforme dados da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, no Brasil aproximadamente 2 milhões de indivíduos sofrem de demência, sendo que cerca de 40 a 60% dos casos estão relacionados à DA (SBGG, 2021). Atualmente, postula-se que a obesidade seja um fator de risco para o desenvolvimento da DA, devido aos aspectos que envolvem principalmente a resistência à insulina que contribui com os processos neurodegenerativos; a atenuação da sinalização da leptina; o aumento nos níveis aumentados de peptídeo beta-amiloide (A $\beta$ ); o aumento da neuroinflamação e a redução da taxa metabólica cerebral de consumo de glicose (do inglês *cerebral metabolic rate of glucose consumption* - CMRglc) (Martelli, 2013; Hendrix et al., 2021).

Modelos animais para o estudo da DA vem sendo amplamente empregados, principalmente pela possibilidade da avaliação das alterações morfológicas e biomoleculares no ambiente microglial, o que não é possível de ser realizado com tecido cerebral humano *in vivo*. Os estudos mais prevalentes empregam camundongos selvagens ou transgênicos como modelo animal de DA. Além da possibilidade da coleta de tecido cerebral para posterior análise, os modelos animais permitem replicar os aspectos inerentes aos sinais e sintomas da DA (Duyckaerts et al., 2009). Modelos animais de obesidade que empregam

dietas ricas em gordura, as quais são consideradas obesogênicas, produzem alterações em marcadores moleculares e precipitam sintomas relacionados a DA, como a diminuição na sinalização à insulina, déficit de memória, entre outros (Maesako et al., 2012; Bhat et al., 2013; Kothari et al., 2017). Além disso, dietas ricas em sacarose, por sua vez, também são capazes de desencadear alterações centrais relacionadas à DA (Cao et al., 2007; Flister et al., 2018).

Considerando a relevância dessa temática no universo de assuntos que envolvem a obesidade, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão narrativa sobre modelos animais empregando dietas obesogênicas e o estabelecimento de alterações em biomarcadores e sintomas preditivos de doença de Alzheimer.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura sobre a temática da “Obesidade e Doença de Alzheimer”, elaborada como parte das atividades propostas pelo projeto de ensino “Núcleo de estudos em obesidade e comportamento alimentar - NEOCA”, registrado no SIPPEE/UNIPAMPA sob nº 10.082.20 e aprovado pela comissão local de ensino do Campus de Uruguaiana/RS.

Considerando as premissas de uma revisão narrativa de literatura, não foram empregados critérios explícitos e sistemáticos para a busca e a análise crítica da literatura, bem como não foram esgotadas todas as fontes, conforme permite esta modalidade de revisão (Rother, 2007). Para execução da revisão foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE, LILACS e SciELO, durante os meses de março a junho de 2021. Desse modo, foram empregados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “obesidade”, “doença de Alzheimer” e “dieta” (em português, inglês e espanhol). Para efetuar o cruzamento foram utilizados os operadores booleanos AND e OR. Foram selecionados artigos publicados nos últimos 10 anos, tendo como critério de inclusão estudos com modelo animal empregando dietas obesogênicas e avaliando o estabelecimento de alterações preditivas de DA.

## 3. Resultados e Discussão

A presente revisão priorizou discutir estudos com modelos animais pela facilidade de emprego do material biológico para determinar níveis teciduais de marcadores, o que não é possível realizar em estudos com humanos, nos quais só é possível analisar níveis séricos de biomarcadores. Modelos de obesidade empregados em estudos que avaliam sintomas e alterações preditivas da DA fazem predominantemente o uso de dietas ricas em gordura, mas também empregam modelos de dietas com sacarose.

É marcante o predomínio de estudos com dieta rica em gordura. Vários desses estudos empregam camundongos e demonstram alterações nos principais biomarcadores envolvidos com essa doença, que são o peptídeo beta-amiloide e a proteína Tau (Maesako et al., 2012; Bhat et al., 2013; Thirumangalakudi et al., 2008; Puig et al., 2012; Maesako et al., 2013). Ademais, dietas ricas em sacarose, por sua vez, também são capazes de desencadear alterações centrais relacionadas a esses biomarcadores (Cao et al., 2007; Flister et al., 2018). Depósitos de placas extracelulares formadas pelo peptídeo  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) são características histológicas da DA. Esse peptídeo resulta do processamento proteolítico de uma proteína transmembrana, proteína precursora amiloide (APP), por  $\beta$ - e  $\gamma$ -secretases. Embora os eventos que desencadeiam a formação das placas  $A\beta$  permaneçam incertos, sugere-se que o acúmulo desse peptídeo seja o evento tóxico inicial da DA (Chen et al., 2017). Somado a isso, sabe-se que a proteína Tau tem um possível papel nas funções fisiológicas envolvidas na regulação da atividade neuronal e, por isso, processos que alteram sua modificação pós-tradução e dobramento podem levar à formação de emaranhados neurofibrilares, que é uma característica histopatológica das tauopatias, associado ao aumento em sua fosforilação. Essas modificações no padrão normal dessa proteína podem levar à disfunção neuronal e neurodegeneração.

Apesar de não estar bem estabelecido o mecanismo pelo qual a proteína Tau contribui com a neurodegeneração, existem evidências que mostram a importância de prevenir seu acúmulo no cérebro (Maeda et al., 2016).

Além da alteração nos biomarcadores peptídeo beta-amiloide e proteína Tau, dietas hiperlipídicas também são responsáveis pela indução da resistência à insulina (Kothari et al., 2017; Candeias et al., 2012), uma vez que podem diminuir a fosforilação em tirosina do receptor de insulina e aumentar a fosforilação em serina, modificando o receptor, resultando em perda da sinalização. Além disso, podem estar fortemente acompanhadas por respostas inflamatórias no tecido cerebral com diminuição da plasticidade sináptica (Kothari et al., 2017). Esses resultados são corroborados pelo estudo de Li et al. (2007) que demonstrou perda neuronal, degeneração de neuritos associado a perda da sinalização normal de insulina e IGF-1 em modelo de diabetes o que demonstra a forte relação com características de DA.

A neuroinflamação associada à obesidade está relacionada à exacerbação de citocinas pró-inflamatórias, o que, por sua vez, pode desencadear neuroinflamação resultando em neurodegeneração (Puig et al., 2012; Spielman et al., 2014). Vários estudos conduzidos em modelo animal de camundongos com o emprego de dieta com alto teor de gordura demonstram prejuízo cognitivo e déficit de memória, o que sugere fortemente a instalação de processo neurodegenerativo (Maesako et al., 2012; Bhat et al., 2013; Kothari et al., 2017; Nguyen et al., 2014). A dieta obesogênica com alto teor de sacarose demonstra também promover neuroinflamação, em razão do estresse energético em estruturas do sistema nervoso central (córtex pré-frontal e no hipocampo), provavelmente devido ao aumento da fosforilação do receptor de insulina em serina 473 Akt, denotando resistência à insulina. A hiperfosforilação do receptor está associada a déficit de memória, o que também é perceptível em pacientes portadores da DA (Baranowski et al., 2018). Além de promover resistência à insulina, o consumo desses alimentos hipercalóricos contribui para o aumento dos níveis de peptídeo beta-amiloide e da proteína Tau hiperfosforilada, contribuindo ainda mais para inflamação no Sistema Nervoso Central e Sistema Nervoso Periférico. Nesse sentido, os estudos explicam que a Doença de Alzheimer possui como característica histopatológica o acúmulo de peptídeo beta-amiloide e proteína Tau hiperfosforilada. Assim como em dietas ricas em gordura, as dietas com alto teor de sacarose podem desencadear déficits de memória espacial dos animais (camundongos) em estudo (Yeh et al., 2020). Adicionalmente, camundongos com excesso de beta-amiloide apresentam diminuição na taxa metabólica cerebral de consumo da glicose (CMR<sub>glc</sub>), da mesma forma que em pacientes com a Doença de Alzheimer (Hendrix et al., 2021).

Dessa maneira, os estudos analisados conseguiram evidenciar que, independente do modelo de dieta obesogênica empregada, a obesidade resultante é um fator que pode colaborar com a progressão e surgimento da Doença de Alzheimer em modelo animal. Algumas das alterações em marcadores séricos e comportamentais (memória e cognição) desse efeito é semelhante ao observado em humanos obesos. Acredita-se que as constatações observadas a partir dos estudos lidos constituem informação de alta relevância, pois demonstra que a obesidade precisa ser prevenida e controlada considerando os importantes danos causados em nível periférico e central.

#### **4. Conclusão**

De uma forma geral, os estudos relacionam a obesidade com a presença de neuroinflamação, aumento de proteína beta-amiloide e de Tau hiperfosforilada e resistência à insulina, fatores esses que colaboram para neurodegeneração e declínio de memória e cognição característicos da progressão da DA. Independente do modelo de obesidade, com alto teor de gordura ou com alto teor de sacarose, ambos evoluem com comprometimento da sinalização da insulina e aumento do perfil inflamatório, que são característicos da obesidade e que postula-se que estejam na gênese das demais alterações relacionadas a DA. Sendo assim, estudos com modelo animal que possam contribuir com mecanismos que ainda carecem de elucidação, principalmente com relação à gênese das alterações do peptídeo beta-amiloide e na proteína Tau, são de fundamental importância. Esses

estudos podem levar a inferências com relação a esses biomarcadores e balizar estudos clínicos futuros que possam ajudar a fundamentar tratamento para essa doença.

## Referências

- ABESO. Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica. (2021). *Mapa da Obesidade*. <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>
- ADI. Alzheimer's disease international. (2019). *World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia*. Alzheimer's Disease International. <https://www.alzint.org/WorldAlzheimerReport2019.pdf>
- Baranowski, B. J., Bott, K. N. & MacPherson, R. E. K. (2018). Evaluation of neuropathological effects of a high-fat high-sucrose diet in middle-aged male C57BL/6J mice. *Physiol Rep*, 6(11), e13729. doi: 10.14814/phy2.13729.
- Bhat, N. R. & Thirumangalakudi, L. (2013). Increased tau phosphorylation and impaired brain insulin/IGF signaling in mice fed a high fat/high cholesterol diet. *J Alzheimers Dis*, 36(4), 781-789. doi: 10.3233/JAD-2012-121030.
- Candeias, E., Duarte, A. I., Carvalho, C., Correia, S. C., Cardoso, S., Santos, R. X., Plácido, A. I., Perry, G. & Moreira, P. I. (2012). The impairment of insulin signaling in Alzheimer's disease. *IUBMB Life*, 64(12), 951-957. doi: 10.1002/iub.1098.
- Cao, D., Lu, H., Lewis, T. L. & Li, L. (2007). Intake of sucrose-sweetened water induces insulin resistance and exacerbates memory deficits and amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *J Biol Chem*, 282(50), 36275-82. doi: 10.1074/jbc.M703561200.
- Chen, G. F., Xu, T. H., Yan, Y., Zhou, Y. R., Jiang, Y., Melcher, K. & Xu, E. H. (2017). Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin*, 38(9), 1205-1235. doi: 10.1038/aps.2017.28.
- Duyckaerts, C., Delatour, B. & Potier, M. C. (2009). Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol*. 118(1), 5-36. doi: 10.1007/s00401-009-0532-1.
- Elahi, F. M. & Miller, B. L. (2017). A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol*, 13(8), 457-476. doi: 10.1038/nrneurol.2017.96.
- Flister, K. F. T., Pinto, B. A. S., França, L. M., Coêlho, C. F. F., Dos Santos, P. C., Vale, C. C., Kajihara, D., Debbas, V., Laurindo, F. R. M. & Paes, A. M. A. (2018). Long-term exposure to high-sucrose diet down-regulates hepatic endoplasmic reticulum-stress adaptive pathways and potentiates de novo lipogenesis in weaned male mice. *J Nutr Biochem*, 62, 155-166. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.09.007.
- Gustafson, D., Rothenberg, E., Blennow, K., Steen, B. & Skoog, I. (2003). An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*, 163(13), 1524-1528. doi: 10.1001/archinte.163.13.1524.
- Hendrix, R. D., Ou, Y., Davis, J. E., Odle, A. K., Groves, T. R., Allen, A. R., Childs, G. V. & Barger, S. W. (2021). Alzheimer amyloid- $\beta$  peptide disrupts membrane localization of glucose transporter 1 in astrocytes: implications for glucose levels in brain and blood. *Neurobiol Aging*, 97, 73-88. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.10.001.
- Kothari, V., Luo, Y., Tornabene, T., O'Neill, A. M., Greene, M. W., Geetha, T. & Babu, J. R. (2017). High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1863(2), 499-508. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.10.006.
- Li, Z. G., Zhang, W. & Sima, A. A. (2007). Alzheimer-like changes in rat models of spontaneous diabetes. *Diabetes*, 56(7), 1817-1824. doi: 10.2337/db07-0171.
- Loureiro, F. M. N., Borges, J. W. P., Moreira, T. M. M., Machado, M. M. T. & Gonzalez, R. H. (2019). Síndrome metabólica e a atividade física em adolescentes: uma revisão integrativa. *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano*, 7(3), 63-72. Doi: <http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v7i13.5471>
- Maeda, S. & Mucke, L. (2016). Tau Phosphorylation-Much More than a Biomarker. *Neuron*, 92(2), 265-267. doi: 10.1016/j.neuron.2016.10.011.
- Maesako, M., Uemura, K., Kubota, M., Kuzuya, A., Sasaki, K., Hayashida, N., Asada-Utsugi, M., Watanabe, K., Uemura, M., Kihara, T., Takahashi, R., Shimohama, S. & Kinoshita, A. (2012). Exercise is more effective than diet control in preventing high fat diet-induced  $\beta$ -amyloid deposition and memory deficit in amyloid precursor protein transgenic mice. *J Biol Chem*, 287(27), 23024-23033. doi: 10.1074/jbc.M112.367011.
- Martelli, A. (2013). Alterações Cerebrais e os Efeitos do Exercício Físico no Melhoramento Cognitivo dos Portadores da Doença de Alzheimer. *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano*, 1(1), 49-60.
- Mayoral, L. P., Andrade, G. M., Mayoral, E. P., Huerta, T. H., Canseco, S. P., Rodal F. J. C., Cabrera-Fuentes, H. A., Cruz, M. M., Santiago, A. D. P., Alpuche, J. J., Zenteno, E., Ruíz, H. M., Cruz, R. M., Jeronimo, J. H. & Perez-Campos, E. (2020). Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res*, 151(1), 11-21. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1768\_17.
- Nguyen, J. C., Killcross, A. S. & Jenkins, T. A. (2014). Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes. *Front Neurosci*, 8(375), 1-9. doi: 10.3389/fnins.2014.00375.
- Puig, K. L., Floden, A. M., Adhikari, R., Golovko, M. Y. & Combs, C. K. (2012). Amyloid precursor protein and proinflammatory changes are regulated in brain and adipose tissue in a murine model of high fat diet-induced obesity. *PLoS One*, 7(1), e30378. doi: 10.1371/journal.pone.0030378.

Rother, E. D. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, (2), 7-8. doi: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.

SBGG. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. (2021). Em dia mundial do Alzheimer, dados ainda são subestimados, apesar de avanços no diagnóstico e tratamento da doença. <https://sbgg.org.br/em-dia-mundial-do-alzheimer-dados-ainda-sao-subestimados-apesar-de-avancos-no-diagnostico-e-tratamento-da-doenca/>.

Sousa, J. C. E., Santana, A. C. F. & Magalhães, G. J. P. (2020). Resveratrol in Alzheimer's disease: a review of pathophysiology and therapeutic potential. *Arq Neuropsiquiatr*, 78 (8), 501-511. doi: [10.1590/0004-282X20200010](https://doi.org/10.1590/0004-282X20200010).

Souza, L. M. O., Miraglia, F., Gomes, F. S. & Saldanha, R. P. (2020). Prevalência de sobrepeso e obesidade em escolares de 7 a 10 anos e seus determinantes associados. *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano*, 8 (2), 29-37. Doi: <http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v8i2.6231>

Spielman, L. J., Little, J. P. & Klegeris, A. (2014). Inflammation and insulin/IGF-1 resistance as the possible link between obesity and neurodegeneration. *J Neuroimmunol*, 273(1-2), 8-21. doi: [10.1016/j.jneuroim.2014.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.06.004).

Thirumangalakudi, L., Prakasam, A., Zhang, R., Bimonte-Nelson, H., Sambamurti, K., Kindy, M. S. & Bhat, N. R. (2008). High cholesterol-induced neuroinflammation and amyloid precursor protein processing correlate with loss of working memory in mice. *J Neurochem*, 106(1), 475-485. doi: [10.1111/j.1471-4159.2008.05415.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05415.x).

Wanderley, E. M. & Ferreira, V. A. (2010). Obesidade: uma perspectiva plural. *Ciência e Saúde Coletiva*, (1), 185-194. doi:[10.1590/s1413-81232010000100024](https://doi.org/10.1590/s1413-81232010000100024)

Yeh, S. H., Shie, F. S., Liu, H. K., Yao, H. H., Kao, P. C., Lee, Y. H., Chen M. L., Hsu, S. M., Chao, J. L., Young, W. W. K., Huey, J. S. & Tsay, J. H. (2020). A high-sucrose diet aggravates Alzheimer's disease pathology, attenuates hypothalamic leptin signaling, and impairs food-anticipatory activity in APP<sup>sw</sup>/PS1<sup>DE9</sup> mice. *Neurobiol Aging*, 90, 60-74. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2019.11.018](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.11.018).