

**DIABETES MELLITUS TIPO 3 E EXERCÍCIO FÍSICO: RELAÇÕES ENTRE OBESIDADE, RESISTÊNCIA INSULÍNICA E DISTÚRBIOS COGNITIVOS**

Leticia Andrade Cerrone<sup>1</sup>, Cauê Vazquez La Scala Teixeira<sup>1,2</sup>  
 Renata Astride Rebelo<sup>1</sup>, Danielle Arisa Caranti<sup>1,3</sup>  
 Ricardo José Gomes<sup>1,3</sup>

**RESUMO**

**Introdução e objetivo:** O Diabetes Mellitus tipo 3 (DM3) é um termo recentemente proposto para se referir à relação entre obesidade, resistência insulínica, diabetes mellitus tipo 2 e distúrbios cognitivos. O estudo apresenta evidências acerca do DM3, e mostra o papel do exercício físico como tratamento não farmacológico para o DM3. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma revisão de artigos publicados entre 2000 e 2016 nas bases de dados MEDLINE e LILACS. Todas as etapas do processo de revisão foram realizadas por dois pesquisadores independentes. **Resultados e discussão:** Verificou-se a relação de distúrbios neurológicos e cognitivos com alterações cardiometabólicas; resistência à insulina e o processo inflamatório presente na obesidade. O exercício físico (EF) teve efeitos benéficos em diversos fatores de risco para o DM3. O termo DM3 salienta a influência de condições como obesidade, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2 no desenvolvimento da doença de Alzheimer. **Conclusão:** O EF mostrou ser uma importante estratégia de prevenção/tratamento do DM3. São necessários mais estudos sobre as modalidades de EF visando consolidar conhecimentos para a elaboração de diretrizes na prescrição do EF no contexto do DM3.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer. Cognição. Obesidade. Diabetes Mellitus. Exercício.

1-Grupo de Estudos da Obesidade (GEO), Laboratório Interdisciplinar de Doenças Metabólicas (LIDM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Santos-SP, Brasil  
 2-Faculdade de Educação Física, Faculdade Praia Grande (FPG), Praia Grande-SP, Brasil.  
 3-Departamento de Biociências, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Santos-SP, Brasil.

**ABSTRACT**

**Type 3 diabetes and physical exercise:** intercourses on obesity, insulin resistance and cognitive disorders

**Introduction and objective:** Type 3 Diabetes Mellitus (DM3) is a term recently proposed to refer to the relationship between obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and cognitive disorders. The study presents evidences about the DM3 and shows the role of physical exercise as a non-pharmacological treatment for DM3. **Materials and Methods:** It was performed a review of papers published between 2000 and 2016 from MEDLINE and LILACS databases. All stages of the review process have been conducted in two independent researchers. **Results and discussion:** It was observed the relationship between neurological and cognitive disorders with cardiometabolic alterations, insulin resistance and obesity related inflammatory process. Physical exercise (PE) showed beneficial effects on several risk factors for DM3. The term DM3 emphasizes the influence of conditions such as obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus on the Alzheimer's disease development. **Conclusion:** The PE has shown to be an important prevention/treatment strategy. Further studies are needed in PE modalities to consolidate the knowledge in the development of guidelines for PE prescription in the context of DM3.

**Key words:** Alzheimer's Disease. Cognition. Obesity. Diabetes Mellitus. Exercise.

E-mails dos autores:  
 leticia.ac9@gmail.com  
 contato@caueteixeira.com.br  
 renata.astride@gmail.com  
 danielle@caranti.com.br  
 ricardojosegomes@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

A obesidade pode ser definida como uma doença crônico-degenerativa caracterizada pelo acúmulo exacerbado de tecido adiposo em todo o corpo. Possui origem multifatorial, sendo determinada pela associação de fatores fisiológicos, metabólicos, comportamentais e sociais (Nguyen, Killcross e Jenkins, 2014; Verdile e colaboradores, 2015).

É frequentemente associada à resistência insulínica, sendo um fator de risco para diversas comorbidades, tais como hipertensão arterial sistêmica, diabetes tipo 2, dislipidemias, entre outras. Recentemente, a obesidade tem sido relacionada também a algumas demências e com a doença de Alzheimer (Mittal, Mani e Katare, 2016).

Sabe-se que o tecido adiposo possui uma importante função endócrina, sintetizando e secretando citocinas denominadas adipocinas (Michalak, Mosinska e Fichna, 2016).

As alterações decorrentes da obesidade na liberação dessas adipocinas resultam em um perfil inflamatório crônico e aterogênico, possivelmente relacionado às vias de transtornos cognitivos, predispondo ao desenvolvimento de algumas doenças, dentre as mais comuns, a Doença de Alzheimer e a demência vascular (DVA) (Dineley, Jahrling e Denner, 2014; Formiga, Rene e Perez-Maraver, 2015; Mittal, Mani e Katare, 2016).

A relação entre obesidade, resistência insulínica, diabetes mellitus tipo 2 e distúrbios cognitivos levou a elaboração de um novo termo na comunidade científica: diabetes mellitus tipo 3 (DM3).

O estado da arte sobre o tema ainda está em crescimento, porém já existem algumas evidências acerca das associações entre a progressão do diabetes mellitus tipo 2 e a doença de Alzheimer (Besser e colaboradores, 2014; Gustafson e colaboradores, 2003; Solfrizzi e colaboradores, 2004; Whitmer e colaboradores, 2005).

A principal característica da doença de Alzheimer que possibilita essa relação é a diminuição dos níveis de insulina e a resistência insulínica no sistema nervoso central, o que culmina em prejuízos no processo de sinalização nervosa (Kroner, 2009).

O exercício físico é considerado uma estratégia não farmacológica para prevenção primária e secundária de diversas doenças crônicas como obesidade (Stanford e Goodyear, 2016), diabetes mellitus (Baldi e colaboradores, 2016), hipertensão arterial sistêmica (HAS) (Bove e colaboradores, 2016; Grundy, 2004), entre outras.

Nesse sentido, há pesquisas evidenciando também a ação benéfica do exercício físico no tratamento não farmacológico da doença de Alzheimer, observando efeitos positivos na cognição, redução nos distúrbios de comportamento e na melhora da função motora dos pacientes (Barnes, 2015; Bove e colaboradores, 2016; Chen, Zhang e Huang, 2016).

Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi apresentar, por meio de uma revisão integrativa, um corpo de evidências atuais sobre as inter-relações existentes entre obesidade, resistência insulínica e o DM3, bem como sobre o papel do exercício físico no tratamento não farmacológico para esta condição.

## MATERIAIS E MÉTODOS

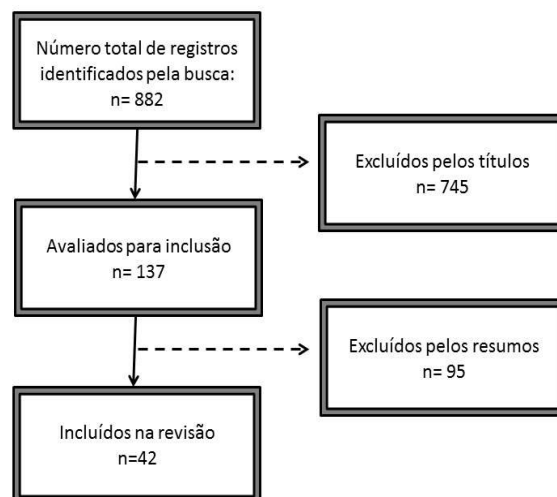
O presente estudo é uma revisão de literatura realizada com base na análise de artigos científicos publicados nos idiomas Português, Inglês e Espanhol em periódicos indexados nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (Pubmed) e LILACS (SciELO), entre 2000 e 2016.

O projeto de pesquisa foi aprovado sob o número 1.912.866. Todas as etapas do processo de revisão (busca eletrônica nas bases de dados, seleção, avaliação e extração de informações dos estudos) foram realizadas por dois pesquisadores independentes.

Os resultados obtidos foram gerenciados e comparados por um terceiro pesquisador que, além de contribuir para sanar uma eventual divergência, também foi responsável por comparar a concordância entre os outros pesquisadores. Inicialmente, foram consultados os descritores MESH – Medical Subject Headings e DECS – Descritores em Ciências da Saúde para a identificação dos descritores/termos em Inglês e Português sendo esses, respectivamente: Obesidade/Obesidade, Neurocognitive Disorders/Transtornos Neurocognitivos, Cognition/Cognição, Alzheimer

Disease/Doença de Alzheimer, Alzheimer,  
 Dementia Vascular/Demência Vascular,  
 Exercise/Exercício, Motor Intervention/

Intervenção motora e Atividade Física/  
 PhysicalActivity.



**Figura 1** - Fluxograma da seleção e inclusão dos artigos.

Também foram verificadas manualmente as listas de referências dos artigos selecionados para encontrar outros estudos não encontrados pela busca nas bases de dados. Os artigos incluídos no estudo foram selecionados a partir dos passos seguintes:

Busca utilizando os descritores de saúde DECS, MESH e filtros conforme a disponibilidade da base de dados;

A primeira triagem foi realizada pela leitura dos títulos e em seguida dos resumos para verificar a adequação aos critérios de inclusão do título com o objetivo da revisão (Figura 1);

Os estudos selecionados foram armazenados, excluindo-se duplicados;

As informações foram adicionadas ao texto crítico e organizadas em tópicos (Figura 1).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Desordens cardiometabólicas, obesidade e distúrbios cognitivos

Estudos têm demonstrado que os fatores de risco cardiometabólicos aumentam o risco de desenvolvimento de distúrbios cognitivos, independentemente de variações demográficas, hábitos de vida e presença de

comorbidades (Biessels e colaboradores, 2006; Yaffe e colaboradores, 2007).

Como se sabe, as desordens cardiometabólicas podem produzir disfunção endotelial, aumento do estresse oxidativo e do processo inflamatório, sendo que tais eventos podem prejudicar a função cerebral (Watts e colaboradores, 2013).

Da mesma forma, também há evidências de que a obesidade e as desordens cardiometabólicas possuem relação com a ocorrência de doenças cerebrovasculares, as quais podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de quadros de demências e desordens cognitivas como a doença de Alzheimer (Lokken e colaboradores, 2009; Mond e colaboradores, 2007; Sabia e colaboradores, 2009).

A HAS, muito associada à obesidade, ocasiona lesões em pequenos vasos sanguíneos. O dano vascular pode causar isquemia da substância branca periventricular, além de infartos lacunares, produzindo alterações frontais, disfunção executiva e comprometimento da memória e atenção. Assim, a HAS é considerada uma das principais causas da DVA (Grundty, 2004; Nguyen, Killcross e Jenkins, 2014).

As desordens cardiometabólicas também elevam o risco de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e tem-se sugerido que o DM2 e a

DVa apresentam mecanismos metabólicos e moleculares semelhantes (Viola e Klein, 2015), tais como prejuízo no metabolismo da glicose, aumento do estresse oxidativo, resistência à insulina e acúmulo anormal de proteínas  $\beta$ -amiloides no cérebro (Verdile e colaboradores, 2015; Zhao, 2009), o que levou alguns autores a classificarem a DVa e a Doença de Alzheimer como um tipo de diabetes que acomete seletivamente o cérebro, o DM3 (Kroner, 2009).

### Papel da insulina nos distúrbios cognitivos

Pesquisas têm demonstrado que a insulina pode desempenhar ação relevante sobre o sistema nervoso central (SNC) (Craft S, Watson, 2004; Ma e colaboradores, 2015).

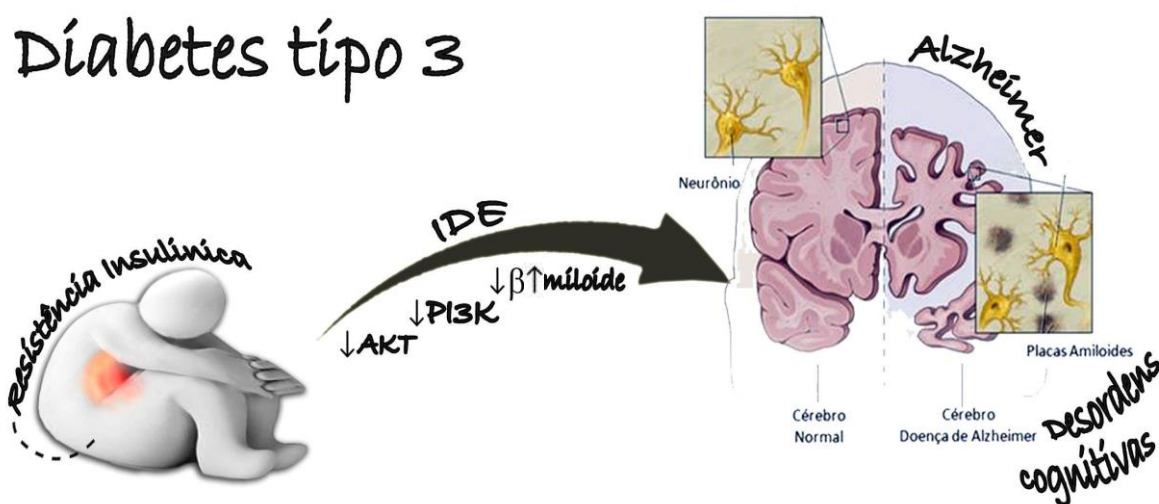
Estudos com técnicas de biologia molecular indicaram que a insulina está presente em diferentes regiões do cérebro e as ligações desse hormônio com seus

receptores no SNC ocorrem predominantemente no bulbo olfatório, córtex cerebral, hipocampo, hipotálamo, amígdala e septo (Banks, Owen e Erickson, 2012; Dineley, Jahrling e Denner, 2014).

A insulina regula neurotransmissores que são fundamentais para o processo de cognição, como a acetilcolina, noradrenalina e dopamina (Craft e Watson, 2004; Mittal, Mani e Katare, 2016).

Alterações na secreção de insulina ou resistência cerebral/periférica de seus receptores foram associadas à obesidade, síndrome metabólica, diabetes e também a várias desordens cognitivas em humanos e em animais (Zhao e Alkon, 2001).

Além da insulina, outros hormônios, peptídeos, miocinas e adipocinas podem participar da relação entre obesidade, risco cardiometabólico e distúrbios cognitivos, porém ainda há poucos estudos nessa área.



**Figura 2** - Diabetes Mellitus Tipo 3 e as suas relações com a obesidade e resistência insulínica. A obesidade altera vias de sinalização da insulina como diminuição da proteína quinase B (AKT) e fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) e aumento da produção e deposição de  $\beta$ -amiloide no cérebro, possibilitando a formação de placas senis (amiloides) e desordens cognitivas. Adaptado de Haass e colaboradores (2007).

Por conseguinte, é importante salientar as ações das Enzimas Degradora de Insulina (IDE) e Glicogênio Sintase Quinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) como antagonistas nos distúrbios cognitivos. A IDE possui ação diretamente proporcional ao nível de resistência insulínica e inflamação, diminuindo

a cascata de sinalização da insulina (PI3K, AKT) e também prejudicando sua ação no sistema nervoso pela modulação central da proteína  $\beta$ -Amiloide (Figura 2).

De forma complementar, a GSK-3 $\beta$  aumenta o nível de fosforilação da proteína Tau, favorecendo a neurodegeneração,

formação das placas senis, emaranhados neurofibrilares e consequente prejuízos cognitivos (Haass e Selkoe, 2007; Zhang, e colaboradores 2010).

Nesse contexto, o termo DM3 surgiu a partir da relação entre a sinalização central de insulina e o desenvolvimento de distúrbios cognitivos e de memória. Este aspecto é corroborado por pesquisas (Dineley, Jahrling e Denner, 2014; Formiga, Rene e Perez-Maraver, 2015; Mittal, Mani e Katare, 2016) que registraram aumento da prevalência de Doença de Alzheimer em diabéticos, bem como prejuízos na via de sinalização de insulina no cérebro desses pacientes.

### **Fatores de crescimento, inflamação e distúrbios cognitivos**

Vários distúrbios cognitivos, especialmente os vinculados à Doença de Alzheimer, estão relacionados ao acúmulo de proteínas  $\beta$ -amiloides em decorrência da redução das concentrações de insulina e dos Fatores de Crescimento Semelhantes à Insulina (IGF-1 e IGF-2) no sangue e no hipocampo, importante área da memória (Biessels e colaboradores, 2006; Diegues e colaboradores, 2014).

Além disso, a proteína  $\beta$ -amilóide, encontrada em demasia no cérebro de pacientes com demência, está associada a um aumento da concentração de proteína C-reativa (PCR), bem como ao risco para o desenvolvimento de demências e da doença de Alzheimer (Verdile e colaboradores, 2015).

Do mesmo modo, o nível de fosforilação da proteína Tau e o grau de resistência à insulina podem influenciar no desencadeamento de distúrbios cognitivos, por exemplo, por alterar a ação de fatores neurotróficos (Wrann e colaboradores, 2013).

A hiperfosforilação da proteína Tau gera aumento dos emaranhados neurofibrilares com consequente perda da função cerebral (Haass e Selkoe, 2007).

Em relação à atrofia cerebral gerada na doença de Alzheimer e a hipótese de formação das placas senis, é preciso considerar o papel da proteína precursora de amiloide (APP), uma proteína transmembrana que pode ser submetida a uma série de clivagens proteolíticas. Quando a APP é clivada pela  $\alpha$ -secretase, os fragmentos não são tóxicos.

No entanto, quando a APP é clivada por enzimas  $\gamma$ -secretase e  $\beta$ -secretase, fragmentos neurotóxicos são produzidos (De la Monte e Wands, 2008). Sabe-se que a insulina, o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e o IGF-1 estimulam a neuroplasticidade e melhoram a eficiência das transmissões sinápticas, colaborando com a manutenção da cognição e memória (Deak e Sonntag, 2012; Lee, Seo e Lim, 2014; Wrann e colaboradores, 2013).

Além disso, o IGF-1, que contribui para a plasticidade neuronal e do músculo esquelético, tem efeitos protetores nos processos neurobiológicos e aumenta a remoção da proteína  $\beta$ -amilóide.

Desta forma, IGF-1 e BDNF são considerados fatores protetores para demências e doença de Alzheimer, auxiliando na prevenção do DM3. Tanto o IGF-1, quanto o BDNF, são fatores neurotróficos que podem ser estimulados pelo exercício físico.

Dessa forma, nos últimos anos, estudos têm verificado o papel do exercício físico na prevenção e no controle de distúrbios cognitivos e da Doença de Alzheimer (Deak e Sonntag, 2012; Watanabe e colaboradores, 2005; Westwood e colaboradores, 2014).

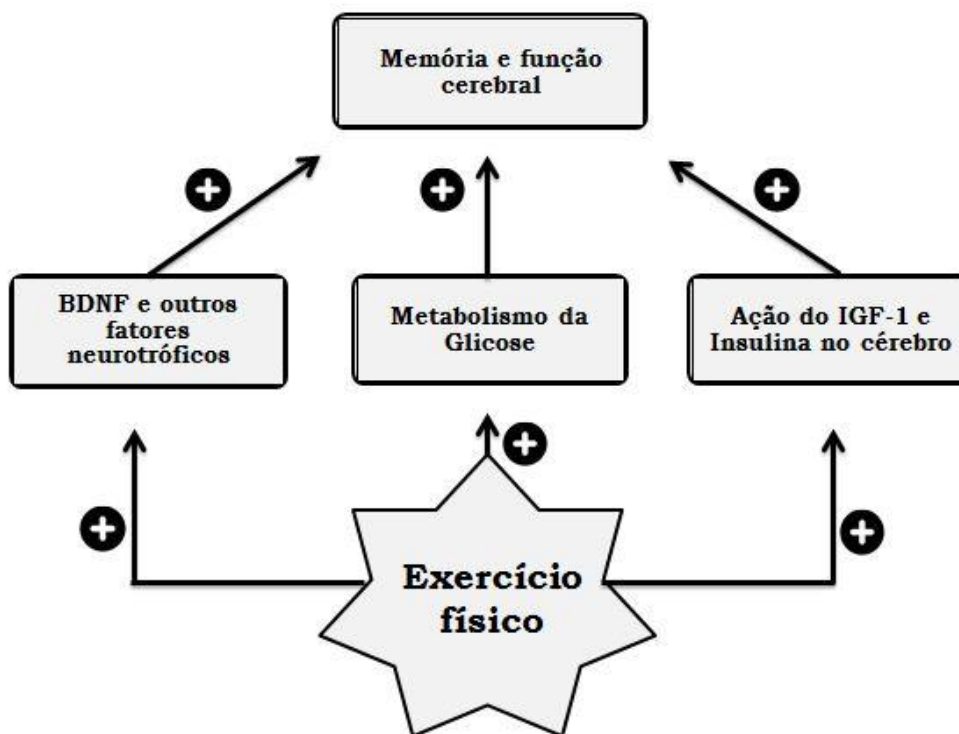
### **Exercícios físicos e distúrbios cognitivos**

Estudo desenvolvido por Hernández e colaboradores (2015) observaram que os pacientes com Alzheimer que participaram de programas de exercícios físicos (EF) obtiveram benefícios no equilíbrio, diminuição do risco de quedas e manutenção das funções cognitivas, quando comparados com pacientes que não participaram do programa.

Corroborando com esses achados, estudos de revisão sistemática demonstraram que o exercício físico sistematizado contribui para o aumento da independência funcional e melhora do desempenho nas atividades cotidianas (Rao e colaboradores, 2014) e da função cognitiva de pessoas com Alzheimer (Paillard, Rolland e de Souto Barreto, 2015).

Assim, sugere-se que a prática de EF sistematizada e regular pode ser uma alternativa não farmacológica para redução do declínio cognitivo, aumento da satisfação pessoal, profissional e produtividade, além de melhorar a autoconfiança e capacidade funcional para realização das tarefas cotidianas.





**Figura 3** - Efeitos do exercício físico sobre a memória e função hipocampal. Tanto o exercício físico aeróbico, quanto o de força exercem influência positiva sobre a expressão e/ou sinalização cerebral de fatores neurotróficos, tais como Insulina, IGF-1 e BDNF. Esses efeitos do exercício físico favorecem a manutenção da função cerebral e estimulam a cognição e a memória. Modificado e adaptado de Redila e colaboradores (2006) e Kim e colaboradores (2014).

A literatura científica mostra que o exercício aeróbico de moderada intensidade é efetivo para aumentar a densidade e o tamanho do hipocampo em idosos. Foi demonstrado também que o exercício de força tem importantes efeitos sobre a memória e a cognição de pessoas jovens e idosas, uma vez que estimula fatores neuromoduladores, tais como IGF-1 e BDNF, reduzindo assim o risco de demências (Barnes, 2015; Kim e colaboradores, 2014) (Figura 3).

Em estudos com animais, tem sido demonstrado que o treinamento físico (aeróbico e resistido) pode melhorar a memória espacial de ratos saudáveis. Além disso, o EF estimula a expressão do receptor de insulina, de IGF-1 e BDNF em regiões do hipocampo, o que pode ser favorável para prevenir o acúmulo de proteínas  $\beta$ -amiloides e a formação de placas senis (Diegues e colaboradores, 2014; Erickson e colaboradores, 2009). O estímulo da via da insulina e do IGF-1 pelo EF pode

prevenir a apoptose e a hiperfosforilação da proteína Tau no cérebro, o que melhora a memória e reduz o risco de distúrbios cognitivos (Cassilhas e colaboradores, 2012; Watanabe e colaboradores, 2005).

Dessa forma, o EF propicia um estilo de vida mais saudável, contribuindo para o aumento do nível de atividade física espontânea, o que, segundo Golubnitschaja (Cassilhas e colaboradores, 2012), representa o caminho da prevenção de doenças neurodegenerativas. Os benefícios apresentados são diversos, dentre os quais, destacam-se a diminuição do declínio cognitivo em idosos e a melhora cognitiva em crianças, adolescentes e adultos (Golubnitschaja, 2010; Ohman e colaboradores, 2016; Phillips e colaboradores, 2014; Slusher e colaboradores, 2015), a melhora da sensibilidade à insulina e modulação do metabolismo do IGF-1 (Blaž e Švab, 2015; Dineley, Jahrling e Denner, 2014)

apresentando-se como uma importante estratégia não farmacológica para o tratamento de pessoas com DM3, bem como para evitar o seu desenvolvimento.

Cabe ressaltar que o DM3 é um termo que foi recentemente proposto, havendo ainda poucos estudos envolvendo EF e DM3 (de la Monte e Wands, 2008; Kroner, 2009), o que impossibilita conclusões acerca dos efeitos de diferentes modalidades de exercício, bem como das respostas provenientes de diferentes manipulações de volume, intensidade e densidade de treinamento.

## CONCLUSÃO

O DM3 é uma classificação relativamente recente, proposta para identificar a associação entre condições clínicas que levam ao desenvolvimento da doença de Alzheimer, como obesidade, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2 (De la Monte e Wands, 2008).

Trata-se de um termo proposto por alguns autores para classificar a doença de Alzheimer como um tipo de diabetes mellitus que afeta seletivamente o cérebro.

O EF, aeróbio e de força, mostra efeitos positivos sobre diferentes fatores de risco para o desenvolvimento do DM3, em especial, sobre as desordens cardiometabólicas associadas à obesidade e sobre as vias de sinalização da insulina e dos fatores de crescimento, apresentando-se como um importante estratégia não farmacológica para a prevenção/tratamento da doença.

Estudos futuros devem analisar e comparar os efeitos isolados das diferentes modalidades de EF e suas combinações, bem como diferentes manipulações de variáveis (volume, intensidade, densidade), a fim de proporcionar conhecimentos mais profundos que possibilitem a elaboração de diretrizes práticas para a prescrição do EF em pacientes com DM3.

## REFERÊNCIAS

1-Baldi, J.C.; Wilson, G.A.; Wilson, L.C.; Wilkins, G.T.; Lamberts, R.R. The Type 2 Diabetic heart: its role in exercise intolerance and the challenge to find effective exercise interventions. *Sports Medicine*. Vol. 46. Num. 11. 2016. p. 1605-1617

2-Banks, W.A.; Owen, J.B.; Erickson, M.A. Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacological Therapy*. Vol. 136. Num. 1. 2012. p. 82-93.

3-Barnes, J.N. Exercise, cognitive function, and aging. *Advances in Physiology Education*. Vol. 39. Num. 2. 2015. p. 55-62.

4-Besser, L.M.; Gill, D.P.; Monsell, S.E.; Brenowitz, W.; Meranus, D.H.; Kukull, W.; Gustafson, D.R. Body mass index, weight change, and clinical progression in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Disiase & Associated Disorders*. Vol. 28. Num. 1. 2014. p. 36-43.

5-Biessels, G.J.; Staekenborg, S.; Brunner, E.; Brayne, C.; Scheltens, P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet Neurology*. Vol. 5. Num. 1. 2006. p. 64-74.

6-Blaž, K.M.; Švab, I. A multidisciplinary approach to treating obesity in a community health centre. *Zdravstveno Varstvo*. Vol. 54. Num. 4. 2015. p. 252-258.

7-Bove, R.M.; Gerweck, A.V.; Mancuso, S.M.; Bredella, M.A.; Sherman, J.C.; Miller, K.K. Association between adiposity and cognitive function in young men: Hormonal mechanisms. *Obesity (Silver Spring)*. Vol. 24. Num. 4. 2016. p. 954-961.

8-Cassilhas, R.C.; Lee, K.S.; Fernandes, J.; Oliveira, M.G.M.; Tufik, S.; Meeusen, R.; de Mello, M.T. Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. *Neuroscience*. Vol. 202. 2012. p. 309-317.

9-Chen, W.W.; Zhang, X.; Huang, W.J. Role of physical exercise in Alzheimer's disease. *Biomedical Reports*. Vol. 4. Num. 4. 2016. p. 403-407.

10-Craft, S.; Watson, G.S. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *The Lancet Neurology*. Vol. 3. Num. 3. 2004. p. 169-178.

11-De La Monte, S.M.; Wands, J.R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. *Journal of Diabetes*

Science and Technology. Vol. 2. Num. 6. 2008. p. 1101-1113.

12-Deak, F.; Sonntag, W.E. Aging, synaptic dysfunction, and insulin-like growth factor (IGF)-1. *The Journal of Gerontology. Series A, Biology Sciences and Medical Sciences*. Vol. 67. Num. 6. 2012. p. 611-625.

13-Diegues, J.C.; Pauli, J.R.; Luciano, E.; de Almeida Leme, J.A.C.; de Moura, L.P.; Dalia, R.A.; de Araújo, M.B.; Sibuya, C.Y.; de Mello, M.A.; Gomes, R.J. Spatial memory in sedentary and trained diabetic rats: molecular mechanisms. *Hippocampus*. Vol. 24. Num. 6. 2014. p. 703-711.

14-Dineley, K.T.; Jahrling, J.B.; Denner, L. Insulin resistance in Alzheimer's disease. *Neurobiology Disease*. Vol. 72PA. 2014. p. 92-103.

15-Erickson, K.I.; Prakash, R.S.; Voss, M.W.; Chaddock, L.; Hu, L.; Morris, K.S.; White, S.M.; Wójcicki, T.R.; McAuley, E.; Kramer, A.F. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*. Vol. 19, Num. 10. 2009. p.1030-1039.

16-Formiga, F.; Rene, R.; Perez-Maraver, M. Dementia and diabetes: casual or causal relationship? *Medicina Clínica (Barcelona)*. Vol. 144. Num. 4. 2015. p. 176-180.

17-Golubnitschaja, O. Neurodegeneration: accelerated ageing or inadequate healthcare? *EPMA Journal*. Vol. 1. Num. 2. 2010. p. 211-215.

18-Grundy, S.M. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 89. Num. 6. 2004. p. 2595-2600.

19-Gustafson, D.; Rothenberg, E.; Blennow, K.; Steen, B.; Skoog, I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Archives of Internal Medicine*. Vol. 163. Num. 13. 2003. p. 1524-1528.

20-Haass, C.; Selkoe, D.J. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. Vol. 8. Num. 2. 2007. p. 101-112.

21-Hernandez, S.S.S.; Sandreschi, P.F.; da Silva, F.C.; Arancibia, B.A.V.; da Silva, R.; Gutierrez, P.J.B.; Andrade, A. What are the benefits of exercise for Alzheimer's disease? A systematic review of the past 10 years. *Journal of Aging and Physical Activity*. Vol. 23. Num. 4. 2015. p; 659-668.

22-Kim, B.K.; Shin, M.S.; Kim, C.J.; Baek, S.D.; Ko, Y.C.; Kim, Y.P. Treadmill exercise improves short-term memory by enhancing neurogenesis in amyloid beta-induced Alzheimer disease rats. *Journal of Exercise Rehabilitation*. Vol. 10. Num. 1. 2014. p. 2-8.

23-Kroner, Z. The relationship between Alzheimer's disease and diabetes: Type 3 diabetes? *Alternative Medicine Review*. Vol. 14. Num. 4. 2009. p. 373-379.

24-Lee, I.H.; Seo, E.J.; Lim, I.S. Effects of aquatic exercise and CES treatment on the changes of cognitive function, BDNF, IGF-1, and VEGF of persons with intellectual disabilities. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*. Vol. 18. Num. 1. 2014. p. 19-24.

25-Lokken, K.L.; Boeka, A.G.; Austin, H.M.; Gunstad, J.; Harmon, C.M. Evidence of executive dysfunction in extremely obese adolescents: a pilot study. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. Vol. 5. Num. 5. 2009. p. 547-552.

26-Ma, L.; Feng, M.; Qian, Y.; Yang, W.; Liu, J.; Han, R.; Zhu, H.; Li, Y. Insulin resistance is an important risk factor for cognitive impairment in elderly patients with primary hypertension. *Yonsei Medical Journal*. Vol. 56. Num. 1. 2015. p. 89-94.

27-Michalak, A.; Mosinska, P.; Fichna, J. Common links between metabolic syndrome and inflammatory bowel disease: Current overview and future perspectives. *Pharmacological Reports*. Vol. 68. Num. 4. 2016. p. 837-846.

28-Mittal, K.; Mani, R.J.; Katare, D.P. Type 3 diabetes: cross talk between differentially regulated proteins of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Scientific Reports*. Vol. 6. 2016. p. 25589.



29-Mond, J.M.; Rodgers, B.; Hay, P.J.; Darby, A.; Owen, C.; Baune, B.T.; Kennedy, R.L. Obesity and impairment in psychosocial functioning in women: the mediating role of eating disorder features. *Obesity* (Silver Spring). Vol. 15. Num. 11. 2007. p. 2769-2779.

30-Nguyen, J.C.D.; Killcross, S.; Jenkins, T.A. Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes. *Frontiers in Neuroscience*. Vol. 8. Num. 375. 2014. p. 1-8.

31-Ohman, H.; Savikko, N.; Strandberg, T.E.; Kautiainen, H.; Raivio, M.M.; Laakkonen, M.L.; Tilvis, R.; Pitkälä, K.H. Effects of exercise on cognition: the finnish Alzheimer disease exercise trial: a randomized, controlled trial. *Journal of American Geriatrics Society*. Vol. 64. Num. 4. 2016. p. 731-738.

32-Paillard, T.; Rolland, Y.; de Souto Barreto, P. Protective effects of physical exercise in alzheimer's disease and parkinson's disease: a narrative review. *Journal of Clinical Neurology*. Vol. 11. Num. 3. 2015. p. 212-219.

33-Phillips, C.; Baktir, M.A.; Srivatsan, M.; Salehi, A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. Vol. 8. Num. 170. 2014. p. 1-16.

34-Rao, A.K.; Chou, A.; Bursley, B.; Smulofsky, J.; Jezequel, J. Systematic review of the effects of exercise on activities of daily living in people with Alzheimer's disease. *The American Journal of Occupational Therapy*. Vol. 68. Num. 1. 2014. p. 50-56.

35-Redila, V.A.; Christie, B.R. Exercise-induced changes in dendritic structure and complexity in the adult hippocampal dentate gyrus. *Neuroscience*. Vol. 137. Num. 4. 2006. p. 1299-1307.

36-Sabia, S.; Nabi, H.; Kivimaki, M.; Shipley, M.J.; Marmot, M.G.; Singh-Manoux, A. Health behaviors from early to late midlife as predictors of cognitive function: The Whitehall II study. *American Journal of Epidemiology*. Vol. 170. Num. 4. 2009. p. 428-437.

37-Slusher, A.L.; Whitehurst, M.; Zoeller, R.F.; Mock, J.T.; Maharaj, A.; Huang, C.J. Brain-

derived neurotrophic factor and substrate utilization following acute aerobic exercise in obese individuals. *Journal of Neuroendocrinology*. Vol. 27. Num. 5. 2015. p. 370-376.

38-Solfrizzi, V.; Panza, F.; Colacicco, A.M.; D'Introno, A.; Capurso, C.; Torres, F.; Grigoletto, F.; Maggi, S.; Del Parigi, A.; Reiman, E.M.; Caselli, R.J.; Scafato, E.; Farchi, G.; Capurso, A.; Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*. Vol. 63. Num. 10. 2004. p. 1882-1891.

39-Stanford, K.I.; Goodyear, L.J. Exercise regulation of adipose tissue. *Adipocyte*. Vol. 5. Num. 2. 2016. p. 153-162.

40-Verdile, G.; Keane, K.N.; Cruzat, V.F.; Medic, S.; Sabale, M.; Rowles, J.; Wijesekara, N.; Martins, R.N.; Fraser, P.E.; Newsholme, P. Inflammation and oxidative stress: the molecular connectivity between insulin resistance, obesity, and Alzheimer's disease. *Mediators of Inflammation*. Vol. 2015. Num. 6. 2015. p. 105828.

41-Viola, K.L.; Klein, W.L. Amyloid  $\beta$  oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. *Acta Neuropathologica*. Vol. 129. Num. 2. 2015. p. 183-206.

42-Watanabe, T.; Miyazaki, A.; Katagiri, T.; Yamamoto, H.; Idei, T.; Iguchi, T. Relationship between serum insulin-like growth factor-1 levels and Alzheimer's disease and vascular dementia. *Journal of American Geriatrics Society*. Vol. 53. Num. 10. 2005. p. 1748-1753.

43-Watts, A.S.; Loskutova, N.; Burns, J.M.; Johnson, D.K. Metabolic syndrome and cognitive decline in early Alzheimer's disease and healthy older adults. *Journal of Alzheimer's Disease*. Vol. 35. Num. 2. 2013. p. 253-265.

44-Westwood, A.J.; Beiser, A.; Decarli, C.; Harris, T.B.; Chen, T.C.; He, X.M.; Roubenoff, R.; Pikula, A.; Au, R.; Braverman, L.E.; Wolf, P.A.; Vasani, R.S.; Seshadri, S. Insulin-like growth factor-1 and risk of Alzheimer dementia

and brain atrophy. *Neurology*. Vol. 82. Num. 18. 2014. p. 1613-1619.

45-Whitmer, R.A.; Gunderson, E.P.; Barrett-Connor, E.; Quesenberry, C.P.J.; Yaffe, K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ*. Vol. 330. Num. 7504. 2005. p. 1360.

46-Wrann, C.D.; White, J.P.; Salogiannis, J.; Laznik-Bogoslavski, D.; Wu, J.; Ma, D.; Lin JD, Greenberg ME, Spiegelman BM. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1alpha/FNDC5 pathway. *Cell Metabolism*. Vol. 18. Num. 5. 2013. p. 649-659.

47-Yaffe, K.; Haan, M.; Blackwell, T.; Cherkasova, E.; Whitmer, R.A.; West, N. Metabolic syndrome and cognitive decline in elderly Latinos: findings from the Sacramento Area Latino Study of Aging study. *Journal of American Geriatrics Society*. Vol. 55. Num. 5. 2007. p. 758-762.

48-Zhang, T.; Pan, B.S.; Sun, G.C.; Sun, X.; Sun, F.Y. Diabetes synergistically exacerbates poststroke dementia and tau abnormality in brain. *Neurochemistry International*. Vol. 56. Num. 8. 2010. p. 955-961.

49-Zhao, W.Q.; Alkon, D.L. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Molecular and Cellular Endocrinology*. Vol. 177. Num. 1-2. 2001. p. 125-134.

50-Zhao, W.Q.; Townsend, M. Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular foundation for type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. Vol. 1792. Num. 5. 2009. p. 482-496.

Endereço para correspondência:  
Cauê Vazquez La Scala Teixeira  
Av. Dr. Eptácio Pessoa, 741, Ponta da Praia,  
Santos, SP, Brasil. CEP: 11030-603.

Recebido para publicação em 13/09/2017  
Aceito em 29/10/2017