



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO**

MARIA FERNANDA ROSSETTI ROGERIO

**DIETA OCIDENTAL E DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO SISTEMÁTICA DE
EVIDÊNCIAS PRÉ-CLÍNICAS IN VIVO**

CUIABÁ - MT

2024

MARIA FERNANDA ROSSETTI ROGERIO

**DIETA OCIDENTAL E DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO SISTEMÁTICA DE
EVIDÊNCIAS PRÉ-CLÍNICAS IN VIVO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentada ao curso de Graduação
Bacharelado em Nutrição da Faculdade de
Nutrição da Universidade Federal de Mato
Grosso como requisito parcial para a
obtenção do título de bacharel em nutrição.

Orientadora: Prof.^a Msc. Gabriela Dalcin
Durante.

CUIABÁ-MT

2024

Dedico este trabalho a minha mãe e minhas irmãs, por sempre me apoiarem e incentivarem durante toda minha trajetória, sendo a base da minha vida pessoal e acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe, Liandra Rossetti Silvério, por ser uma mulher de notável força, que, com muito esforço e dedicação, criou sozinha suas três filhas. Sem ela, a realização do sonho de concluir uma faculdade pública teria sido, sem dúvida, impossível. Ela sempre me apoiou e celebrou minhas conquistas, sendo um pilar de força, um símbolo de luta e perseverança, além de ser o maior incentivo para a minha formação acadêmica.

A minhas irmãs mais velhas, Maria Gabriela e Julia Maria, que não apenas me servem de exemplo profissional, mas também são meu reflexo enquanto seres humanos. Elas representam meu Norte e Sul, sempre me apoiando e incentivando nos momentos mais desafiadores, oferecendo o suporte mais essencial que um ser humano pode ter, o amor.

Aos meus amigos, que demonstraram imensa paciência e compreensão diante das minhas ausências e crises existenciais durante a graduação. Sempre me proporcionaram momentos de leveza, risadas e descontração, fundamentais para a manutenção da minha saúde mental ao longo do curso.

Dedico uma menção especial às amigas que construí durante essa jornada, em particular à Ana Carolina Campos, com quem compartilhei a rotina, dividindo tanto os momentos bons quanto os difíceis. Sua presença sempre foi um incentivo, tornando a caminhada mais leve, e, além disso, ela se tornou uma amiga para toda a vida.

Agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram direta ou indiretamente para o meu processo de formação. Aos docentes que sempre nos incentivaram e acreditaram em nosso potencial, servindo como fontes de inspiração tanto profissional quanto pessoal. Em especial, à minha orientadora, Msc Gabriela Dalcin Durante que, além de guiar a construção deste trabalho, me inspira como mulher e profissional.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Estratégias de busca dos artigos e número de artigos encontrados em cada base de dados da revisão sistemática, 03 de setembro de 2024.....20

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos com base na estratégia Prisma 2020.....22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos estudos pré-clínicos com avaliação da dieta ocidental e doença de Alzheimer.....24

Tabela 2 – Principais resultados de estudos pré-clínicos com avaliação da dieta ocidental e doença de Alzheimer.....25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A β - Células Beta-Amiloides
A β N3(pE) - Piroglutamato-A β
AMPK - Proteína Quinase Ativada por Adenosina Monofosfato
APP - Proteína Precursora de Amiloide
BACE - Enzima de Clivagem da Proteína Precursora de Amilóide do Sítio B
BHE - Barreira Hematoencefálica
CD68 - Glicoproteína de membrana envolvida na fagocitose e na resposta inflamatória
CHO - Carboidrato
dHC - Hipocampo Dorsal
DCNT - Doença Crônica Não Transmissível
DO – Dieta Ocidental
GFAP - Proteína Ácida Fibrilar Glial
gWAT - Tecido Adiposo Branco Gonadal
HDL - Lipoproteína De Alta Intensidade
HFD – Dieta Rica em Gordura
IR – Receptor de Insulina
LIP- Lipídeo
NE – Norepinefrina
NFT - Emaranhados Neurofibrilares
p-Akt(Ser473) - Proteína Quinase Fosforilada no Sítio Da Serina 473
p-GSK-3 β - Glicogênio Sintase Quinase 3 Beta Fosforilado
pAMPK - AMPK Fosforilada
p-IRS-1 (Ser616) - Receptor De Insulina 1 Fosforilado No Sítio Da Serina 616
p-Tau - Proteína Tau Hiperfosforilada
PTN – Proteína
RI - Resistência à Insulina
SM – Síndrome Metabólica
rpWAT - Tecido Adiposo Branco Retroperitoneal
Tg – Transgênico
WT - Ratos Selvagens.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1. EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	13
2.2. NEUROPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	14
2.3. DIETA OCIDENTAL.....	16
3. OBJETIVOS.....	18
3.1. OBJETIVO GERAL.....	18
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	19
4.1. DELINEAMENTO E REGISTRO.....	19
4.2. QUESTÃO ORIENTADORA.....	19
4.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	20
4.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	20
4.5. EXTRAÇÃO DE DADOS.....	20
4.6. SISTEMATIZAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS.....	21
5. RESULTADOS.....	22
5.1. EFEITO DA DIETA OCIDENTAL SOBRE A SÍNDROME METABÓLICA.....	26
5.2. EFEITO DA DIETA OCIDENTAL NOS BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	26
5.3. EFEITO DA DIETA OCIDENTAL NO COMPROMETIMENTO COGNITIVO.....	28
6. DISCUSSÃO.....	29
7. CONCLUSÃO.....	35
8. REFERÊNCIAS.....	36

1. INTRODUÇÃO

Em 2023, a demência afetou 55 milhões de pessoas em todo o mundo, um número que deverá aumentar para 75 milhões em 2030 e 132 milhões até 2050 (WHO, 2023). A demência é caracterizada por uma perda progressiva da capacidade cognitiva e funcional, tornando-se mais comum no envelhecimento, sendo a sétima principal causa de mortalidade globalmente (Lanctôt *et al.*, 2023; Alzheimer's Disease International, 2020). Entre as doenças neurodegenerativas, a Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais prevalente de demência em todo o mundo (Lanctôt *et al.*, 2023).

A demência associada à DA é considerada uma doença neurodegenerativa irreversível, caracterizada por alterações neuropatológicas que resultam em declínio cognitivo (Newcombe *et al.*, 2018). O dano neuronal está relacionado à deposição de proteína beta-amiloide (A β), que ocorre devido a uma alteração na clivagem da proteína precursora do amiloide (APP), além da formação de emaranhados neurofibrilares (NFTs) compostos por proteína Tau hiperfosforilada (p-Tau) (Chakraborty *et al.*, 2016). Os processos envolvidos no desenvolvimento da DA incluem neuroinflamação, estresse oxidativo, ativação da micróglia e dos astrócitos, comprometimento cognitivo (Kellar *et al.*, 2022).

A DA é uma condição multifatorial, resultante de fatores genéticos, ambientais e modificáveis relacionados à alimentação inadequada e sedentarismo (Edwards III *et al.*, 2019). Uma alimentação inadequada, é caracterizada pelo consumo de alto teor de açúcar, gordura saturada, carboidratos simples, sal e baixo valor nutricional, que apresentam que pode contribuir para o desenvolvimento de uma inflamação sistêmica, prejudicando o funcionamento do sistema nervoso (Edwards III *et al.*, 2019).

A dieta ocidental (DO) é caracterizada pelo elevado consumo de alimentos ultraprocessados e redução no consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados. (Popkin *et al.*, 2013). A DO desempenha um papel significativo no desenvolvimento de inflamação sistêmica, conhecida como síndrome metabólica (SM), a qual é um fator de risco para a neurodegeneração (Kopp, 2019). Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2019), a dieta é considerada um fator de risco modificável para a prevenção da DA.

Dessa forma, o estudo visa avaliar o efeito da DO no desenvolvimento da DA, demonstrando como a DO impacta o processo neurodegenerativo.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Com o aumento da longevidade populacional mundial, a prevalência de doenças associadas ao processo de envelhecimento tem crescido, sendo a demência uma síndrome clínica mais comum a partir do envelhecimento, caracterizada pela deterioração cognitiva progressiva e limitações funcionais (Lancôt *et al.*, 2023). Estima-se que, em 2019, a prevalência de demência tenha alcançado aproximadamente 55 milhões de pessoas em todo o mundo, com os países de baixa e média renda sendo os mais afetados (OMS, 2023; Rizzi *et al.*, 2014). Na América Latina, a prevalência da DA são as mais elevadas do mundo, estimadas em 8,5%. Esse fenômeno pode ser atribuído a diferenças culturais, demográficas e socioeconômicas, associadas a fatores como menor nível de escolaridade, inatividade física, obesidade e aumento do consumo de alimentos processados (Silva *et al.*, 2024)

O Brasil apresenta a maior taxa de incidência de demência na América Latina, com estimativas indicando que cerca de 8% da população com 60 anos ou mais vive nesta condição, totalizando aproximadamente 2,7 milhões de idosos (Brasil, 2024). Projeções indicam que, até 2050, haverá um aumento de 206% na população afetada por demência (Brasil, 2024).

A etiologia da DA é multifatorial, com o envelhecimento sendo um fator determinante, mas também interligada a fatores modificáveis e não modificáveis, como padrão alimentar, atividade física, doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), sexo e fatores genéticos (Chakraborty *et al.*, 2016). O estudo realizado por Bastos *et al.* (2023) verificou uma associação entre a prevalência e mortalidade por DA entre idosos, associando-se a um padrão alimentar ocidental, caracterizado pelo consumo diário de cinco ou mais porções de alimentos ultraprocessados, inatividade física e maior prevalência de DA em idosos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

O estudo de coorte conduzido por Elwood *et al.* (2013) avaliou, ao longo de 30 anos, homens entre 45 e 59 anos no Reino Unido, constatando que a adoção de comportamentos saudáveis estava associada a uma redução de 50% nas DCNT e de

até 60% na mortalidade, além de uma diminuição de 60% no comprometimento cognitivo. De maneira semelhante, o estudo longitudinal de Gelber *et al.* (2013) com homens nipo-americanos, cuja idade média era de 52 anos, revelou que aqueles que mantiveram um estilo de vida saudável apresentaram uma probabilidade reduzida de desenvolver demência, evidenciando a importância da promoção de hábitos saudáveis como estratégia de prevenção à DA e às DCNTs.

Atualmente, há uma falta de estudos epidemiológicos que analisam os riscos modificáveis da DA, destacando a importância destes estudos para possíveis intervenções no estilo de vida para a diminuição do desenvolvimento de doenças neuropatológicas.

2.2 NEUROPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta a memória, o pensamento e o comportamento (Alzheimer's Disease International, 2015). É a forma mais comum de demência, caracterizada pela perda de células nervosas e conexões no cérebro, levando a um declínio cognitivo significativo e, eventualmente, à incapacidade de realizar atividades diárias (Dubois *et al.*, 2016).

As características neuropatológicas da DA incluem lesões "benéficas", como a formação de placas de beta-amiloide e angiopatia amiloide cerebral, além de emaranhados neurofibrilares (NFTs) e a ativação da micróglia. Em contrapartida, também são observadas lesões "prejudiciais", que se manifestam na degeneração neuronal e na perda de conexões sinápticas (Pozo *et al.*, 2011). A proteína de tau é essencial no transporte axonal do neurônio, porém sua agregação na DA, está ligada a efeitos neurotóxicos, perturbando a integridade das membranas biológicas e induzindo a falha sináptica (Contreras *et al.*, 2014).

As placas senis consistem em acúmulos extracelulares do peptídeo beta-amiloide (A β), que podem apresentar diversas morfologias, incluindo placas neuríticas, difusas, de núcleo denso, além das clássicas e compactas (Amstrong, 2009). A biossíntese desses depósitos de A β a partir da proteína precursora amiloide

(APP) é mediada por enzimas de clivagem proteolítica, como a β -secretase e a γ -secretase (Andrade *et al.*, 2019). Essas enzimas promovem a clivagem da APP, resultando na formação dos peptídeos A β 40 e A β 42, que são insolúveis e tendem a se acumular, formando placas amiloides no cérebro, o que provoca alterações na plasticidade sináptica, estresse oxidativo, além de comprometer o aprendizado e a memória (Breijeh *et al.*, 2020).

A formação do peptídeo A β é capaz de gerar agregados que predominam nas placas senis, sendo a patogênese da DA associada à hidrofobicidade do A β , que se agrega rapidamente em lâminas nas células nervosas, onde a agregação é facilitada com o acúmulo anômalo de metais de transição, como ferro, zinco e cobre (Lei *et al.*, 2020). A formação do peptídeo A β resulta em disfunção mitocondrial, resposta celular inadequada ao estresse, metabolismo lipídico alterado, desregulação enzimática, neuroinflamação e estresse oxidativo (Zinser *et al.*, 2007; Mancuso *et al.*, 2018).

A proteína Tau é crucial para a proteção dos microtúbulos, prevenindo sua desintegração, além de regular a função sináptica e o transporte mediado por microtúbulos (Contreras *et al.*, 2014). No entanto, na DA, o aumento significativo da tau fosforilada (p-Tau) altera sua função, inibindo as proteínas quinases tau, como o Glicogênio Sintase Quinase 3 Beta Fosforilado (GSK-3 β) (Rojas *et al.*, 2020). A p-Tau é o principal componente dos emaranhados neurofibrilares (NFTs), que representam a principal neuropatologia da DA (Brion, 1998). Os neurônios que contêm NFTs são caracterizados pela perda de microtúbulos e proteínas associadas à tubulina (Metaxas *et al.*, 2016).

Os eventos relacionados à deposição de A β e p-Tau provocam um aumento nos mediadores pró-inflamatórios, intensificando a ativação da micróglia (Akiyama, 2000). A micróglia desempenha funções essenciais na manutenção das sinapses, neurogênese, regulação da função cognitiva e vigilância imunológica (Newcombe *et al.*, 2018). O acúmulo de A β ativa a micróglia, que, por sua vez, recruta astrócitos, aumentando a resposta inflamatória ao A β e resultando em um aumento das citocinas pró-inflamatórias, o que contribui para a disfunção neuronal (Wiśckowska-Gacek *et al.*, 2021).

Os astrócitos exercem diversas funções na organização, manutenção da estrutura e função cerebral, além de poderem modular a barreira hematoencefálica (BHE) (Muñoz *et al.*, 2018). A deposição de A β estimula os astrócitos a liberarem mediadores pró-inflamatórios; quando expostos a uma inflamação crônica, suas funções podem ser alteradas, resultando em um aumento da permeabilidade da BHE e na neuroinflamação (Newcombe *et al.*, 2018)

No contexto da DA e dos distúrbios metabólicos associados, a insulina tem sido relacionada à ocorrência de DA. A resistência à insulina provoca disfunção metabólica central, reduzindo a sensibilidade à insulina periférica e gerando um estado de hiperinsulinemia, que afeta diretamente a DA por meio de interações com biomarcadores da doença, como o aumento da deposição de A β (Kellar *et al.*, 2022). A resistência à insulina (RI) está associada à síndrome metabólica (Sears *et al.*, 2015).

2.3. DIETA OCIDENTAL

Com o avanço das tecnologias após a Revolução Industrial, as características nutricionais da dieta sofreram alterações significativas, possibilitando o desenvolvimento de alimentos que anteriormente não estavam disponíveis, baseada em alta ingestão de alimentos ricos em energia, gordura saturada, carboidratos simples, elevado teor de sódio e baixa quantidade de fibras e nutrientes (Kennedy *et al.*, 2004; Varundeep *et al.*, 2020).

A DO é caracterizada pelo aumento do consumo de alimentos ultraprocessados, como *fast foods*, pizzas, refrigerantes e biscoitos recheados, além de produtos refinados que contêm elevadas quantidades de açúcares adicionados, gorduras saturadas e sal (Varundeep *et al.*, 2020). Em contrapartida, observa-se uma diminuição no consumo de frutas, vegetais e grãos integrais (Salvadó *et al.*, 2018). De acordo com Antunes *et al.* (2021), no Brasil, houve mudanças no padrão alimentar dos adultos ao comparar a Pesquisa de Orçamentos Alimentares (POF) de 2008-2009 com a de 2017-2018. Os resultados obtidos indicaram uma diminuição no consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados e um aumento no consumo de bolos, biscoitos, doces, pizzas e salgados, evidenciando a ascensão do padrão alimentar ocidental no Brasil.

Este padrão alimentar, conhecido como DO, é considerada um fator de risco e está associado a uma série de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), incluindo obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensão arterial e demência, com uma prevalência crescente em países de diferentes níveis de desenvolvimento socioeconômico (Hoscheidt *et al.*, 2021).

O consumo prolongado da DO, aliado à inatividade física, resulta em alterações metabólicas que podem promover o envelhecimento patológico do cérebro, comprometendo funções cognitivas e de memória. As populações ocidentais apresentam altas incidências de "doenças da civilização", como obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão, câncer, doenças autoimunes e Doença de Alzheimer, distúrbios relacionados a complicações metabólicas decorrentes do padrão de DO (Wiśckowska-Gacek *et al.*, 2021; Kopp, 2019).

A síndrome metabólica (SM) é definida como um conjunto de doenças crônicas não transmissíveis, inter-relacionadas, como diabetes *mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares, obesidade, que estão associadas a riscos metabólicos, incluindo dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipertensão arterial, hiperglicemia, resistência à insulina e estado inflamatório (Penalva, 2008). A resistência à insulina, uma característica patológica da SM, está relacionada ao aumento da deposição de beta-amiloide (A β) em um contexto de inflamação crônica (Dolatshahi *et al.*, 2024). Além disso, a obesidade e o diabetes têm sido associados à expressão de citocinas pró-inflamatórias no sistema nervoso central, mediadas pela ativação da micróglia em modelos murinos de DA, sugerindo que a inflamação do sistema nervoso central pode estar intimamente relacionada à patogênese da DA (Litwiniuk *et al.*, 2021).

Fatores de risco modificáveis para a Doença de Alzheimer (DA), como o padrão DO e a inatividade física, representam cerca de 40% de todos os fatores de risco associados à DA, ressaltando a necessidade de intervenções no estilo de vida como estratégia preventiva (Wiśckowska-Gacek *et al.*, 2021).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Revisão de evidências pré-clínicas *in vivo* sobre os possíveis efeitos da dieta ocidental no desenvolvimento da doença de Alzheimer.

3.2. OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Investigar os efeitos da dieta ocidental sobre síndrome metabólica.
- Avaliar os efeitos da dieta ocidental nos biomarcadores associados ao desenvolvimento e progressão da doença de Alzheimer em modelos animais.
- Sintetizar as evidências científicas sobre o impacto da dieta ocidental no comprometimento cognitivo, destacando os possíveis mecanismos envolvidos.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. DELINEAMENTO E REGISTRO

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações do Manual Cochrane (Higgins *et al.*, 2023) e das diretrizes estabelecidas pelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyse*) (Page *et al.*, 2022). Um protocolo para esta revisão sistemática foi registrado no *Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), número de registro CRD420250605284 (PROSPERO, 2024).

4.2. QUESTÃO ORIENTADORA

Esta revisão incluiu estudos pré-clínicos que investigaram a relação entre dieta ocidental e doença de Alzheimer. O protocolo de pesquisa foi delineado considerando o *PICOT* (População, Intervenção, Comparação, Desfecho, Tipo de estudo): a população estudada foram animais, a intervenção foi a ingestão da dieta ocidental, o controle/comparação foi a ingestão de uma dieta padrão e o desfecho analisado foram marcadores patológicos para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, e o tipo de estudo foram pré-ensaios clínicos *in vivo*. Portanto, a questão adotada é: “A dieta ocidental é um fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer em animais experimentais?”.

4.3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos na revisão sistemática estudos pré-clínicos, com animais experimentais (ratos e camundongos) que abordassem simultaneamente dieta ocidental e doença de Alzheimer. A dieta de intervenção (dieta ocidental) e da dieta padrão (controle) deveriam obrigatoriamente apresentarem em sua composição carboidrato, proteína e lipídio. A composição da dieta ocidental deveria ser hiperlipídica (>35%), normoproteica (10% a 20%) e hipoglídica (<45%). Foram

selecionados somente estudos publicados nos últimos 10 anos (2014 a 2024) nos idiomas português, inglês ou espanhol.

Foram excluídos relatos de caso, estudos de revisão (narrativa, sistemática, integrativa), resumos, estudos com múltiplas intervenções que impediram a avaliação isolada da dieta ocidental na doença de Alzheimer, estudos que não associavam a dieta ocidental com os resultados de interesse.

4.4. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Os artigos foram identificados por meio da estratégia de busca utilizando termos médicos padronizados (*MeSH Terms*), sendo eles: “*Western diet*”, “*Alzheimer*” e “*Alzheimer disease*”. As buscas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas *PubMed*, *Web of Science* e *Scopus*, na data de 03 de setembro de 2024. As estratégias de busca e número de artigos encontrados para cada base de dados estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca dos artigos e número de artigos encontrados em cada base de dados da revisão sistemática, 03 de setembro de 2024.

Base de dados	Descritores	Filtros	Resultados
<i>PubMed</i>	(Western diet) AND (Alzheimer OR Alzheimer disease) NOT (Mediterranean diet) NOT (FODMAP)	Other animals	232 resultados
<i>Web of Science</i>	((((TS=("Western diet")) AND TS=("Alzheimer")) NOT TS=("Mediterranean diet")) NOT TS=("FODMAP"))	Nenhum	86 resultados
<i>Scopus</i>	(TITLE-ABS-KEY ("western diet") AND TITLE-ABS-KEY ("alzheimer") OR TITLE-ABS-KEY ("alzheimer disease") AND NOT TITLE-ABS-KEY ("mediterranean diet") AND NOT TITLE-ABS-KEY ("fodmap"))	Limited to No human. Limited to Animals	88 resultados

4.5. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os estudos identificados nas bases de dados foram organizados em uma biblioteca com o auxílio do *software* EndNote® (EndNote, 2024) para a remoção de duplicatas. A triagem e seleção dos estudos foi conduzida de forma independente por dois revisores (M.F.R.R. e G.D.D.) de forma cega, utilizando o *software* Rayyan® (Rayyan, 2024) para selecionar os estudos que atendiam aos critérios de elegibilidade da revisão sistemática.

A primeira triagem foi realizada por títulos e resumos para excluir artigos que claramente não se adequavam aos critérios de elegibilidade. Na segunda triagem, os artigos que passaram na triagem inicial foram avaliados integralmente para verificar se atendiam aos critérios de elegibilidade. Discrepâncias entre revisores foram resolvidas por consenso após discussão pelos dois revisores.

4.6. EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados foram coletados de cada estudo usando formulários de extração pré-definidos. Os seguintes dados foram extraídos: (i) Características gerais de cada estudo, incluindo autores, ano de publicação e país que foi conduzido; (ii) detalhes do modelo experimental, como linhagem animal, espécie, sexo, idade; (iii) informações sobre tratamento/exposição, incluindo tipo de dieta, composição da dieta (ingredientes, percentual dos macronutrientes), duração do experimento; (iv) desfechos primários e secundários.

4.7. SISTEMATIZAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS

Devido à grande diversidade dos estudos, que se deve por variados parâmetros avaliados, à diferentes composições na dieta, aos diversos comparadores utilizados nos grupos controle/placebo e a variedade de desfechos primários e secundários, não foi possível a realização de uma metanálise. Desta forma, os dados foram sintetizados para uma avaliação qualitativa.

8. REFERÊNCIAS

ALKASIR, Rashad *et al.* Human gut microbiota: the links with dementia development. **Protein & Cell**, v. 8, n. 2, p. 90-102, 19 nov. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1007/s13238-016-0338-6>.

Alzheimer's Disease International. 2024. **World Alzheimer Report 2024: Global changes in attitudes to dementia**. London, England: Alzheimer's Disease International.

AKIYAMA, H. Inflammation and Alzheimer's disease. **Neurobiology Of Aging**, v. 21, n. 3, p. 383-421, jun. 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0197-4580\(00\)00124-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0197-4580(00)00124-x).

ANDERSON, Thea *et al.* Obesity during preclinical Alzheimer's disease development exacerbates brain metabolic decline. **Journal Of Neurochemistry**, v. 168, n. 5, p. 801-821, 30 jun. 2023. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jnc.15900>.

ANTUNES *et al.* Padrões alimentares de adultos brasileiros em 2008–2009 e 2017–2018. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, Brasil, v. 55, n. Supl.1, p. 1–11, 2021. DOI: [10.11606/s1518-8787.2021055003437](https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055003437).

AVILA-MUÑOZ, Evangelina *et al.* Cholesterol-induced astrocyte activation is associated with increased amyloid precursor protein expression and processing. **Glia**, v. 63, n. 11, p. 2010-2022, 19 jun. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/glia.22874>.

ARMSTRONG RA. The molecular biology of senile plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. **Folia Neuropathol.** 2009;47(4):289-99. PMID: 20054780.

Alzheimer's disease international. **Dementia Statistics**. Disponível em: <<https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/>>.

ARCURI, Cataldo *et al.* The Pathophysiological Role of Microglia in Dynamic Surveillance, Phagocytosis and Structural Remodeling of the Developing CNS. **Frontiers In Molecular Neuroscience**, v. 10, 19 jun. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2017.00191>

BASTOS, Murilo *et al.* Factors associated with Alzheimer's disease prevalence and mortality in Brazil—An ecological study. **Plos One**, v. 18, n. 8, p. 0283936, 21 ago. 2023. Public Library of Science (PLOS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0283936>.

BERTRAM, Lars *et al.* The Genetics of Alzheimer Disease: back to the future. **Neuron**, v. 68, n. 2, p. 270-281, out. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2010.10.013>.

BRYANT, Camron D *et al.* Behavioral Differences among C57BL/6 Substrains: implications for transgenic and knockout studies. **Journal Of Neurogenetics**, v. 22,

n. 4, p. 315-331, dez. 2008. Informa UK Limited.
<http://dx.doi.org/10.1080/01677060802357388>

BLÁZQUEZ, Enrique *et al.* Insulin in the Brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and alzheimer's disease. **Frontiers In Endocrinology**, v. 5, 9 out. 2014. Frontiers Media SA.
<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2014.00161>.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Gestão do Cuidado Integral. **Relatório nacional sobre a demência: Epidemiologia, (re)conhecimento e projeções futuras [recurso eletrônico]** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Gestão do Cuidado Integral. – Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

BREIJYEH, Zeinab *et al.* Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: causes and treatment. **Molecules**, v. 25, n. 24, p. 5789, 8 dez. 2020. MDPI AG.
<http://dx.doi.org/10.3390/molecules25245789>.

CACQUEVEL, Mathias *et al.* Cytokines in Neuroinflammation and Alzheimers Disease. **Current Drug Targets**, v. 5, n. 6, p. 529-534, 1 ago. 2004. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1389450043345308>

CARLSSON, Cynthia M. Type 2 Diabetes Mellitus, Dyslipidemia, and Alzheimer's Disease. **Journal Of Alzheimer'S Disease**, v. 20, n. 3, p. 711-722, 26 maio 2010. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-2010-100012>.

CHAKRABORTY, A.; WIT, N.M. de; FLIER, W.M. van Der; VRIES, H.e. de. The blood brain barrier in Alzheimer's disease. **Vascular Pharmacology**, v. 89, p. 12-18, fev. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2016.11.008>

CHEN, Guo-Fang *et al.* Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 38, n. 9, p. 1205-1235, 17 jul. 2017. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1038/aps.2017.28>

CHRISTENSEN, Kaare *et al.* Physical and cognitive functioning of people older than 90 years: a comparison of two danish cohorts born 10 years apart. **The Lancet**, v. 382, n. 9903, p. 1507-1513, nov. 2013. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60777-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60777-1).

CHRIST, Anette *et al.* Western Diet and the Immune System: an inflammatory connection. **Immunity**, v. 51, n. 5, p. 794-811, nov. 2019. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2019.09.020>

CLEMENTE-SUÁREZ, Vicente Javier *et al.* Global Impacts of Western Diet and Its Effects on Metabolism and Health: a narrative review. **Nutrients**, v. 15, n. 12, p. 2749, 14 jun. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu15122749>.

COHEN, Robert M *et al.* A Transgenic Alzheimer Rat with Plaques, Tau Pathology, Behavioral Impairment, Oligomeric A β , and Frank Neuronal Loss. **The Journal Of**

Neuroscience, v. 33, n. 15, p. 6245-6256, 10 abr. 2013. Society for Neuroscience.
<http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.3672-12.2013>.

DUBOIS, B.; HAMPEL, H.; FELDMAN, H. H. et al. Doença de Alzheimer pré-clínica: definição, história natural e critérios diagnósticos. **Alzheimer's & Dementia**, v. 12, n. 3, p. 292-323, 2016. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.02.002

FALCO, Anna De *et al.* A. ALZHEIMER'S DISEASE: etiological hypotheses and treatment perspectives. **Química Nova**, jan. 2015. GN1 Sistemas e Publicacoes Ltd..
<http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>.

FAULIN, Tanize do Espírito Santo; ESTADELLA, Debora. ALZHEIMER'S DISEASE AND ITS RELATIONSHIP WITH THE MICROBIOTA-GUT-BRAIN AXIS. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 60, n. 1, p. 144-154, jan. 2023.
<http://dx.doi.org/10.1590/s0004-2803.202301000-17>.

FERNÁNDEZ, Shirley Steffany Muñoz; RIBEIRO, Sandra Maria Lima. Nutrition and Alzheimer Disease. **Clinics In Geriatric Medicine**, v. 34, n. 4, p. 677-697, nov. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2018.06.012>.

ELWOOD, Peter *et al.* Healthy Lifestyles Reduce the Incidence of Chronic Diseases and Dementia: evidence from the caerphilly cohort study. **Plos One**, v. 8, n. 12, p. 81877, 9 dez. 2013. Public Library of Science (PLoS).
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0081877>.

ENDNOTE WEB. EndNote. Disponível em:
<https://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html?func=import%20citations&>

EZKURDIA, Amaia *et al.* Maite. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: a focus on insulin resistance. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 5, p. 4354 22 fev. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24054354>.

GARRE OLMO, J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. **Revista de Neurología**, v. 66, n. 11, p. 377, 2018.
<https://doi.org/10.33588/rn.6611.2017519>

GARWOOD, Claire J. *et al.* Insulin and IGF1 signalling pathways in human astrocytes in vitro and in vivo; characterisation, subcellular localisation and modulation of the receptors. **Molecular Brain**, v. 8, n. 1, 22 ago. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13041-015-0138-6>.

GELBER, Rebecca P. *et al.* Lifestyle and the Risk of Dementia in Japanese-American Men. **Journal Of The American Geriatrics Society**, v. 60, n. 1, p. 118-123, 28 dez. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03768.x>.

HEPPNER, Frank L *et al.* Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, n. 6, p. 358-372, 20 maio 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3880>.

HIGGINS, Julian *et al.* **Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções.** 2024

HOSCHEIDT, Siobhan *et al.* Mediterranean and Western diet effects on Alzheimer's disease biomarkers, cerebral perfusion, and cognition in mid-life: a randomized trial. **Alzheimer'S & Dementia**, v. 18, n. 3, p. 457-468, 26 jul. 2021. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1002/alz.12421>.

IVANOVA, Nadezda *et al.* Effects of high-calorie diet on cognitive function and neuroinflammation in a rat model of Alzheimer's disease. **Journal of Neuroinflammation**, v. 17, n. 29, 2020. DOI: [10.1186/s12974-020-1698-7](https://doi.org/10.1186/s12974-020-1698-7)

KELLAR, Derek; CRAFT, Suzanne. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 9, p. 758-766, set. 2020. Elsevier BV.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30231-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30231-3)

KEMPF, Stefanj *et al.* Neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease: elucidation of the molecular mechanism by immunohistochemistry and tau protein phospho-proteomics. **Neural Regeneration Research**, v. 11, n. 10, p. 1579, 2016. Medknow.
<http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.193234>.

Kennedy G, Nantel G, Shetty P. Globalization of food systems in developing countries: impact on food security and nutrition. **Food and Agriculture Organization of the United Nations**. 2004

KIM, Bhumsoo *et al.* Insulin Resistance Prevents AMPK-induced Tau Dephosphorylation through Akt-mediated Increase in AMPK Ser-485 Phosphorylation. **Journal Of Biological Chemistry**, v. 290, n. 31, p. 19146-19157, jul. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m115.636852>.

KOTHARI, Vishal *et al.* High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. **Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - Molecular Basis Of Disease**, v. 1863, n. 2, p. 499-508, fev. 2017. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.10.006>.

KOPP, Wolfgang *et al.* How Western Diet And Lifestyle Drive The Pandemic Of Obesity And Civilization Diseases. **Diabetes, Metabolic Syndrome And Obesity: Targets and Therapy**, v. 12, p. 2221-2236, out. 2019. Informa UK Limited.
<http://dx.doi.org/10.2147/dmso.s216791>.

KNOPMAN, David S *et al.* Jones, David T. Alzheimer disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 7, n. 1, 13 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>.

LAMONTE, Suzanne M. de *et al.* Contributions of Brain Insulin Resistance and Deficiency in Amyloid-Related Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. **Drugs**, v. 72, n. 1, p. 49-66, jan. 2012. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.2165/11597760-000000000-00000>.

LANCTÔT, K.L *et al.* Burden of Illness in People with Alzheimer's Disease: a systematic review of epidemiology, comorbidities and mortality. **The Journal Of Prevention Of Alzheimer'S Disease**, 1 jan. 2023.
<http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2023.61>

LEI, Peng; AYTON, Scott; BUSH, Ashley I. The essential elements of Alzheimer's disease. **Journal Of Biological Chemistry**, v. 296, p. 100105, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.rev120.008207>.

LOERA-VALENCIA, Raúl *et al.* Alterations in cholesterol metabolism as a risk factor for developing Alzheimer's disease: potential novel targets for treatment. **The Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology**, v. 190, p. 104-114, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.03.003>.

LORENZINI, Luca *et al.* Experimental colitis in young Tg2576 mice accelerates the onset of an Alzheimer's-like clinical phenotype. **Alzheimer'S Research & Therapy**, v. 16, n. 1, 21 maio 2024. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-024-01471-2>

LUQUE-CONTRERAS, Diana *et al.* Oxidative Stress and Metabolic Syndrome: cause or consequence of alzheimer's disease?. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, v. 2014, p. 1-11, 2014. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/497802>

MANCUSO, Cesare *et al.* Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: the long way between preclinical studies and clinical evidence. **Pharmacological Research**, v. 129, p. 329-336, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.12.009>

MCGRATTAN, Andrea M *et al.* Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. **Current Nutrition Reports**, v. 8, n. 2, p. 53-65, 4 abr. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13668-019-0271-4>.

MATTHEWS, Fiona *et al.* A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the cognitive function and ageing study i and ii. **The Lancet**, v. 382, n. 9902, p. 1405-1412, out. 2013. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61570-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61570-6).

MIETELSKA-POROWSKA, Anna *et al.* Induction of Brain Insulin Resistance and Alzheimer's Molecular Changes by Western Diet. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 23, n. 9, p. 4744, 25 abr. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23094744>.

MILLER, Alyson A. *et al.* Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. **Brain, Behavior, And Immunity**, v. 42, p. 10-21, nov. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2014.04.001>.

NOBLE, Emily E. *et al.* Gut to Brain Dysbiosis: mechanisms linking western diet consumption, the microbiome, and cognitive impairment. **Frontiers In Behavioral Neuroscience**, v. 11, n. 0, p. 0-0, 30 jan. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00009>.

NETH, Bryan J.; CRAFT, Suzanne. Insulin Resistance and Alzheimer's Disease: bioenergetic linkages. **Frontiers In Aging Neuroscience**, v. 9, 31 out. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2017.00345>.

NEWCOMBE, Estella A. *et al.* Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and alzheimer's disease. **Journal Of Neuroinflammation**, v. 15, n. 1, 24 set. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-018-1313-3>.

PAGE, Matthew J *et al.* A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Revista Panam Salud Publica**. n. 4, p. 112, 2022.

PASINETTI, Giulio Maria; EBERSTEIN, Jacqueline A. Metabolic syndrome and the role of dietary lifestyles in Alzheimer's disease. **Journal Of Neurochemistry**, v. 106, n. 4, p. 1503-1514, ago. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05454.x>.

PETTERSSON, Ulrika S *et al.* Female Mice are Protected against High-Fat Diet Induced Metabolic Syndrome and Increase the Regulatory T Cell Population in Adipose Tissue. **Plos One**, v. 7, n. 9, 25 set. 2012. Public Library of Science. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0046057>.

Mietelska-Porowska, Anna *et al.* The impact of Western diet on insulin resistance and Alzheimer's disease markers in the entorhinal cortex and hippocampus of C57BL/6J and APPswe mice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 4744, p. 1-36, 2022. DOI: [10.3390/ijms23094744](https://doi.org/10.3390/ijms23094744)

SMALL, Lewin *et al.* Modeling insulin resistance in rodents by alterations in diet: what have high-fat and high-calorie diets revealed? **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 314, n. 3, p. 251-265, 1 mar. 2018. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00337.2017>.

RAJ, Divya *et al.* Increased White Matter Inflammation in Aging- and Alzheimer's Disease Brain. **Frontiers In Molecular Neuroscience**, v. 10, 30 jun. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2017.00206>.

RAYYAN. Rayyan: a web and mobile app for systematic reviews. Disponível em: <https://rayyan.ai>.

ROHM, Theresa V. *et al.* Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. **Immunity**, v. 55, n. 1, p. 31-55, jan. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>.

SEDZIKOWSKA, Aleksandra; SZABLEWSKI, Leszek. Insulin and Insulin Resistance in Alzheimer's Disease. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 22, n. 18, p. 9987, 15 set. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22189987>

SERRANO-POZO, A.; FROSCHE, M. P.; MASLIAH, E.; HYMAN, B. T. Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, v. 1, n. 1, p. 006189-006189, 1 set. 2011. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a006189>.

SOFRONIEW, Michael V. *et al.* Astrocytes: biology and pathology. **Acta Neuropathologica**, v. 119, n. 1, p. 7-35, 10 dez. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-009-0619-8>.

SUH, Y.-H. Amyloid Precursor Protein, Presenilins, and alpha -Synuclein: molecular pathogenesis and pharmacological applications in alzheimer's disease. **Pharmacological Reviews**, v. 54, n. 3, p. 469-525, 1 set. 2002. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). <http://dx.doi.org/10.1124/pr.54.3.469>

UNGER, J *et al.* Insulin receptors in the central nervous system: localization, signalling mechanisms and functional aspects. **Progress In Neurobiology**, v. 36, n. 5, p. 343-362, 1991. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0301-0082\(91\)90015-s](http://dx.doi.org/10.1016/0301-0082(91)90015-s)

TALBOT, Konrad *et al.* Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. **Journal Of Clinical Investigation**, v. 122, n. 4, p. 1316-1338, 2 abr. 2012. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci59903>.

TAPIA-ROJAS, Cheril *et al.* It's all about tau. **Progress In Neurobiology**, v. 175, p. 54-76, abr. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.12.005>.

WANDERLEY, Emanuela Nogueira; FERREIRA, Vanessa Alves. Obesidade: uma perspectiva plural. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 1, p. 185-194, jan. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-81232010000100024>.

WEISHAUPT, Nina *et al.* APP21 transgenic rats develop age-dependent cognitive impairment and microglia accumulation within white matter tracts. **Journal Of Neuroinflammation**, v. 15, n. 1, p. 0-0, 28 ago. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-018-1273-7>.

WIŚCKOWSKA-GACEK, Angelika *et al.* Western Diet Induces Impairment of Liver-Brain Axis Accelerating Neuroinflammation and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease. **Frontiers In Aging Neuroscience**, v. 13, 1 abr. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2021.654509>.

World Health Organization. Fact Sheet. Demência. Geneva: World Health Organization, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Acesso em: 27 out. 2023.

World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017 – 2025. Geneva: World Health Organization; 2017. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/259615/9789241513487-eng.pdf;jsessionid=4DA480FA93471AC53988E52B35F416D8?sequence=1>. Acesso em: 27 out. 2023.

ZATTERALE, Federica *et al.* Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. **Frontiers In Physiology**, v. 10, 29 jan. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2019.01607>.

Zinser, Eva G *et al.* Amyloid beta-protein and lipid metabolism. **Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - Biomembranes**, v. 1768, n. 8, p. 1991-2001, ago. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamem.2007.02.014>.

ZUIN, Marco *et al.* Metabolic syndrome and the risk of late onset Alzheimer's disease: an updated review and meta-analysis. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 31, n. 8, p. 2244-2252, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2021.03.020>.