

**AVALIAÇÃO DA RESTRIÇÃO ALIMENTAR E DO TREINAMENTO FÍSICO
SOBRE A MEMÓRIA E APRENDIZADO EM RATOS DIABÉTICOS**Telmo José Mezadri¹
Xana Raquel Ortolan²**RESUMO**

Objetivos: Avaliar a influência do treinamento físico e da restrição alimentar sobre a memória e aprendizado em ratos diabéticos. **Materiais e métodos:** Quarenta ratos Wistar fêmeas, diabéticos, induzidos com estreptozotocina, foram divididos em 4 grupos (n=10/grupo). O G1 correspondeu ao grupo Controle e teve livre acesso a água e comida. O G2 - grupo Restrição Alimentar - recebeu água a vontade e restrição de ração. O G3 correspondeu ao grupo Natação que realizou treinamento físico por 10 minutos diários durante as 3 semanas do experimento. O G4 referiu-se ao grupo Restrição Alimentar + Natação, o qual foi submetido aos mesmos procedimentos metodológicos dos grupos G2 e G3. No vigésimo primeiro dia os grupos foram avaliados em Esquiva Inibitória comparando-se os dados pela ANOVA, seguido do teste Tukey. **Resultados:** Os dados indicaram um aumento significativo ($p < 0,01$) no tempo de permanência na plataforma dos animais do grupo G2. Em relação aos animais dos grupos G1, G3 e G4, embora o tempo de permanência na plataforma tenha sido maior na sessão teste, a diferença não se mostrou significativa. **Conclusões:** Os resultados desse estudo e de acordo com a metodologia utilizada indicam que em animais diabéticos, a restrição alimentar moderada (30%) melhorou o desempenho quanto ao aprendizado e a memória, em comparação com os animais do grupo controle e aos ratos submetidos à natação.

Palavras-chave: Aprendizagem. Cognição. Diabetes mellitus. Ratos wistar.

1-Doutor em Ciências. Laboratório de Biologia e Comportamento. Centro de Ciências da Saúde. Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), Itajaí-SC, Brasil.

2-Mestra em Ciências Farmacêuticas. Centro de Ciências da Saúde. Faculdade Avantis, Balneário Camboriú-SC, Brasil.

ABSTRACT

Evaluation of food and physical training on the memory and learning in diabetic rats

Aim: To evaluate the influence of physical training and food restriction on learning and memory of diabetic rats. **Materials and methods:** Forty female Wistar rats, diabetic streptozotocin induced, were divided into 4 groups (n = 10 / group). The G1 corresponded to the control group and had free access to food and water. The G2 - Food Restriction group - received water ad libitum and feed restriction. The G3 to the swimming group that performed physical training for 10 minutes a day during the three weeks of the experiment. The G4 referred to the group Food Restriction + Swimming, which was submitted to the same methodological procedures of G2 and G3. In the twenty-first day the groups were evaluated in Inhibitory Dodge comparing the data by ANOVA followed by Tukey test. **Results:** The data showed a significant increase ($p < 0.01$) in the time spent on the platform of the G2 group. For animals of G1, G3 and G4, although the platform length of stay was higher in the test session, the difference was not significant. **Conclusions:** The results of this study and according to the methodology used indicate that in diabetic animals, moderate food restriction (30%) improved performance on the learning and memory compared to the control animals and rats of swimming groups.

Key words: Learning. Cognition. Diabetes mellitus. Wistar ras.

E-mails dos autores:
t.mezadri@univali.br
xana_raquel@hotmail.com

Endereço para correspondência:
Faculdade Avantis
Av. Marginal Leste, 3600, Bairro dos Estados.
CEP: 88339-125.
Fone: (47) 3361-0631.

INTRODUÇÃO

A prevalência do diabetes mellitus tem se elevado vertiginosamente; na América Latina, por exemplo, há uma tendência de aumento entre as faixas etárias mais jovens, tanto do tipo I quanto do tipo II, com impacto negativo sobre a qualidade de vida e dispêndio relevante da doença ao sistema de saúde (Moura e colaboradores, 2012).

Apesar dos atuais avanços biotecnológicos que vem possibilitando a prevenção e cura de doenças, reduzindo a mortalidade e aumentando a expectativa de vida, estudos sugerem que a hiperglicemia crônica e mal controlada pode estar associada a mudanças nas estruturas neurais, ademais de outros distúrbios no organismo de um modo geral (Lelic e colaboradores, 2013; Malone e colaboradores, 2008; Masaki e colaboradores, 2012; Reagen, 2012).

Muitas complicações clínicas do diabetes são causadas por alterações macro e microvasculares. Em particular, as complicações microvasculares envolvendo disfunção endotelial são fundamentais para a patogênese e manifestações clínicas do diabetes mellitus tipo I (Ba-Tin, Strike, Tabet, 2011).

Estudos têm mostrado que as disfunções neurovasculares estão altamente associadas com o declínio acelerado na capacidade de linguagem, memória, neuroinflamação e disfunção sináptica (Parikh e colaboradores, 2016).

Alterações cerebrais estruturais e déficits cognitivos, de aprendizagem e de memória foram demonstrados em pacientes com diabetes tipo II (Abbatecola, Paolisso, 2009).

Neste sentido, as intervenções que são capazes de manter a integridade neurovascular são assim consideradas cruciais para impedir distúrbios neurológicos relacionados com o diabetes.

Um dos fatores que pode ter influência sobre as funções cerebrais corresponde ao treinamento físico, como por exemplo, natação e que tem sido cada vez mais discutido entre diversos autores (Kirk-Sanchez, McGough, 2014; Santin e colaboradores, 2011).

Os benefícios funcionais do exercício físico na função cerebral têm sido estudados em seres humanos e em animais de laboratório, especialmente roedores. O

exercício físico modula a neurogênese do hipocampo, aumenta os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro, a vascularização cerebral e provoca uma variedade de alterações morfológicas (Mello e colaboradores, 2008).

Outros estudos relatam que o exercício físico regular aumenta a velocidade de aprendizagem e o estabelecimento de memória podendo melhorar o desempenho cognitivo em indivíduos diabéticos (Rajab e colaboradores, 2014; Reisi e colaboradores, 2009).

Por outro lado, ainda se necessita de uma definição quanto a relação entre o tempo mínimo, tipo de exercício, intensidade e a frequência do treinamento físico na resposta cognitiva de indivíduos diabéticos (Ahlskog, Geda, Petersen, 2011; Schmolesky, Webb, Hansen, 2013).

Outro aspecto associado a processos cognitivos, trata-se da restrição alimentar, que, sem desnutrição, sugere efeitos protetores sobre o sistema nervoso central (SNC), por induzir mecanismos anti-inflamatórios, reduzir o estresse oxidativo e promover a plasticidade sináptica, além disso, protege a função mitocondrial, a atividade neuronal, o tamanho do volume cerebral e a integridade da substância branca (Choi, Choi, Lee 2011; Guo, Bakshi, Lin, 2015; Lin e colaboradores, 2014; Murphy, Dias, Thuret, 2014).

Em roedores, Geng e colaboradores (2011) descrevem que a restrição alimentar é benéfica para a aprendizagem e memória, bem como para o comportamento social e aumento da atividade locomotora espontânea.

No entanto, os resultados sobre os efeitos da restrição alimentar em relação as funções cognitivas em roedores não são consistentes, uma vez que estudos tem demonstrado que a restrição alimentar não exerce influência na melhora da aprendizagem (Carvalho e colaboradores, 2014).

Considerando as controvérsias encontradas na literatura e as evidências da associação entre o diabetes e funções cognitivas, o propósito do presente estudo foi o de avaliar os efeitos do treinamento físico e da restrição alimentar na memória e aprendizado de ratos Wistar diabéticos, utilizando o teste de esQUIVA inibitória como modelo experimental.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Após parecer da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), n. 005/10 da UNIVALI e seguindo-se os princípios do bem-estar animal de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Ciências em Animais de Laboratório (SBCAL), o experimento utilizou 40 ratos Wistar fêmeas, pesando entre 230-260g, com aproximadamente 3 meses de idade, oriundos do biotério da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), dividindo-se aleatoriamente em 4 grupos (n=10/grupo), pesando-se os animais de todos os grupos no início e final do experimento.

Os animais diabéticos, induzidos com estreptozotocina, foram mantidos em ambiente laboratorial com temperatura em torno de 22°C ± 2° e ciclo claro/escuro (CE 12:12). Todos os grupos receberam o mesmo tipo de ração peletizada Nuvilab®. O G1 correspondeu ao grupo Controle, o qual recebeu água e ração ad libitum. O G2 - grupo Restrição Alimentar - teve água à vontade e restrição alimentar progressiva, 10% na primeira semana, 20% na segunda e 30% a partir da terceira semana até o final do experimento; porcentagens calculadas a partir da média (10g/animal/dia) de consumo alimentar dos animais durante 7 dias de adaptação ao ambiente (período pré-experimental).

O G3 referiu-se ao grupo Natação, que recebeu água e ração à vontade e foi submetido a treinamento físico por 10 minutos diários durante a primeira semana, 2 sessões na segunda semana e 3 sessões de nado na terceira semana do experimento (todas as sessões com duração de 10 minutos e intervalo de 4h entre as sessões).

O procedimento consistiu em colocar os animais em um recipiente com diâmetro de 50cm, com uma coluna de 30cm de água, aquecida a 25°C com auxílio de um ebulidor. Foram realizados movimentos leves na água como estímulo à natação dos animais. Retirados do recipiente, os ratos foram secos com toalhas de pano e mantidos sob uma lâmpada incandescente de 40 Watts em distância suficiente para completar a secagem em conforto.

O (G4) correspondeu ao grupo Restrição Calórica + Natação e foi submetido

aos mesmos procedimentos metodológicos dos grupos G2 e G3.

Indução do diabetes

O diabetes foi induzido pela administração de uma solução aquosa de estreptozotocina em dose única de 65mg/kg de peso corporal por via endovenosa. Preparou-se uma solução base da droga (100mg/mL) em 4mL de tampão citrato (0,1M – pH 4,5), agitando-se por 5 minutos em aparelho de ultrassom.

No procedimento, inoculou-se lentamente a droga em uma das veias da cauda do animal, com agulhas de calibre 13 x 4,5 mm. Após três a cinco dias de administração da substância indutora do diabetes, procede-se a aferição da taxa de glicose nos animais que apresentaram perda de peso, aumentos significantes da ingestão hídrica e do débito urinário, considerando-se diabéticos os ratos com glicemia de jejum acima de 200 mg/dL (Tabela 1). Para isso, colocou-se uma gota de sangue coletada da cauda do animal em fita reativa do dosador Accu-Chek® (Roche Diagnóstica Brasil Ltda, São Paulo, Brasil).

Esquiva inibitória

O equipamento é constituído por uma caixa com 50 cm de comprimento, 25 cm de largura e 25 cm de altura. Parte da base é formada por barras paralelas de metal (1 mm de diâmetro) espaçadas por 1 cm. A outra parte corresponde a uma plataforma com 7 cm de largura e 2,5 cm de comprimento junto à parede esquerda do aparelho.

Na sessão de treino, realizada no final da terceira semana no período noturno considerando o ritmo circadiano da espécie, o animal foi colocado sobre a plataforma e se registrou o tempo que o rato levou para descer da plataforma com os quatro membros. Imediatamente após a descida da plataforma, o animal recebeu um choque de 0,4 mA (miliampères) durante 2 segundos. Vinte e quatro horas após a sessão treino, tempo necessário para que ocorra consolidação de memória (aprendizado) pelos ratos (Izquierdo, Graudenz; 1980), realizou-se o teste colocando-se o animal novamente na plataforma e registrando-se o tempo que o animal levou para descer da plataforma.

Tabela 1 - Glicemia de jejum dos grupos experimentais.

Grupo G1 Controle	Glicemia (mg/dl)	Grupo G2 Restrição alimentar	Glicemia (mg/dl)
Rato 1	377	Rato 1	376
Rato 2	465	Rato 2	285
Rato 3	406	Rato 3	376
Rato 4	310	Rato 4	301
Rato 5	567	Rato 5	309
Rato 6	456	Rato 6	343
Rato 7	342	Rato 7	502
Rato 8	398	Rato 8	489
Rato 9	412	Rato 9	465
Rato 10	309	Rato 10	293
Grupo G3 Grupo Natação	Glicemia (mg/dl)	Grupo G4 Restrição Alimentar + Natação	Glicemia (mg/dl)
Rato 1	371	Rato 1	386
Rato 2	137	Rato 2	395
Rato 3	406	Rato 3	233
Rato 4	296	Rato 4	477
Rato 5	298	Rato 5	417
Rato 6	390	Rato 6	289
Rato 7	376	Rato 7	378
Rato 8	401	Rato 8	268
Rato 9	423	Rato 9	348
Rato 10	394	Rato 10	453

Análise dos dados

Os dados obtidos em relação à diferença da massa corporal dos animais e ao teste comportamental foram submetidos a análise de variância (ANOVA), seguido do teste de Tukey (software BioStat 5.0), considerados de significância os resultados com $p < 0,01$.

RESULTADOS

A Tabela 2 mostra a variação de peso dos animais. Em todos os grupos houve diminuição significativa da massa corporal dos animais ($p < 0,01$) comparando-se as médias do início e final do experimento. Também, ao final do experimento, os grupos G2, G3 e G4

mostraram médias do peso corporal significativamente menores do que o grupo controle ($p < 0,01$).

Em relação a Esquiva Inibitória, o teste estatístico ($p < 0,01$) indicou como resultados um aumento significativo no tempo de permanência na plataforma dos animais do grupo G2. Nos grupos G1, G3 e G4 a diferença não se mostrou significativa (Tabela 3).

A diferença de tempo de descida dos ratos entre as sessões treino (descida da plataforma e choque) e teste (descida da plataforma), corresponde à retenção na memória/aprendizado quando se utiliza a esquiva inibitória.

Tabela 2 - Peso dos animais no início e final do experimento.

Grupos/ Peso	G1 Controle	G2 Restrição Alimentar	G3 Natação	G4 Restrição Alimentar + Natação
Peso inicial	245,8 ± 1,8	246,3 ± 2,4	245,6 ± 1,8	246,7 ± 2,1
Peso final	214,7 ± 2,2*	190,7 ± 3,6*	192,5 ± 2,7*	151,0 ± 2,6*

Legenda: Os dados são apresentados como média ± erro padrão (n= 10 animais por grupo). * $p < 0,01$ em relação ao peso inicial (ANOVA seguido do teste de Tukey).

Tabela 3 - Tempo (seg) de permanência na plataforma durante o teste da esQUIVA inibitória dos ratos dos grupos do experimento.

Tratamento	Sessão treino	Sessão teste
Grupo G1	2,35 ± 1,81	4,51 ± 1,31
Grupo G2	1,95 ± 0,93	10,11 ± 1,92*
Grupo G3	3,62 ± 0,88	3,54 ± 1,09
Grupo G4	2,76 ± 1,34	5,32 ± 1,67

Legenda: Os dados são apresentados como média ± erro padrão dos tempos de latência para descida da plataforma nas sessões de treino e teste (n= 10 animais por grupo). *p< 0.01 em relação à sessão treino (ANOVA seguido do teste de Tukey).

DISCUSSÃO

O diabetes mellitus é uma doença metabólica caracterizada por um aumento anormal de glicose no sangue. Em um estágio inicial da doença, além da hiperglicemia observa-se também poliúria, polidipsia e perda de peso corporal, apesar do aumento de apetite. A baixa concentração de insulina leva a um estado catabólico de proteínas e gorduras e conseqüentemente a diminuição da massa corpórea (Moura e colaboradores, 2012).

Em nosso estudo, os resultados mostram que houve redução significativa do peso corporal dos animais em todos os grupos do experimento induzidos à doença com streptozotocina. Os dados estão de acordo com a literatura (Hebert e Nair, 2009) que descreve que a hipoinsulinemia, decorrente do diabetes, influencia na perda de peso dos animais do grupo controle.

Em relação a modelos de nataçãO e de restrição alimentar, autores descrevem que, ao final do experimento, há diminuição da massa corpórea dos animais (Jeckel-Neto, 2002; Moura e colaboradores, 2012).

Sabe-se que em modelos de diabetes experimental em animais de laboratório, os efeitos sistêmicos do treinamento físico e da restrição alimentar têm sido demonstrados em vários trabalhos (Hall e colaboradores, 2013; Knauf, Koltyn, 2014; Stranahan e colaboradores, 2009). Porém, as influências do exercício físico e da restrição alimentar sobre as funções cognitivas de ratos diabéticos ainda não estão definidas.

Em nosso estudo, em relação a memória/aprendizado, os animais do grupo controle (G1), nataçãO (G3) e restrição calórica + nataçãO (G4) apresentaram piores desempenhos no teste de esQUIVA inibitória. Já, os animais do grupo G2, submetidos somente a restrição alimentar, demonstraram

maior aprendizado em relação aos demais grupos.

Convém salientar que estudos descrevem que uma restrição alimentar diária (até 30%) não causa déficits nutricionais nos ratos; e consideram que a restrição alimentar moderada é um fator que influencia na melhora das funções cognitivas como aprendizado e memória, podendo induzir a redução do estresse oxidativo no cérebro, diminuição da neurodegeneração e aumento da plasticidade neuronal (Kuhla e colaboradores, 2013; Mercken e colaboradores, 2012).

Diversos estudos mostraram que houve um aumento do aprendizado em grupos submetidos a restrição alimentar moderada quando comparados ao grupo controle. Experimentos com ratos, também identificaram melhor desempenho na memória dos animais que passaram por restrição calórica moderada (30% de redução alimentar) (Ferreira e colaboradores, 2006; Sharma, 2004).

Estudos demonstraram que a restrição alimentar melhora as funções cognitivas e o nível de ansiedade de ratos através da integridade vascular, o que pode contribuir para a diminuição de distúrbios neurodegenerativos causados pelas diabetes (Parikh e colaboradores, 2016).

Em nossa pesquisa, notou-se que os animais do grupo G2 (restrição alimentar) demonstram melhor desempenho em relação à memória e aprendizagem, porém no grupo G4, submetido a restrição alimentar associada ao exercício físico, os resultados não foram tão expressivos.

O exercício físico promove efeitos favoráveis na memória de roedores utilizando exercícios voluntários como a roda livre, entretanto, o exercício forçado envolve um certo grau de estresse (Winter e colaboradores, 2007). O estresse, especialmente subagudo ou crônico, pode

produzir alterações profundas no processamento da memória (Schwabe e colaboradores, 2010). Desta maneira, é importante distinguir os efeitos causados pelo próprio exercício daqueles produzidos pelo estresse inerente ao exercício físico (Mello e colaboradores, 2008).

Aparentemente a natação forçada realizada pelos animais do grupo G4, pode ter provocado um estado de estresse explicando porque esses animais responderam menos que o esperado no teste de Esquiva Inibitória; semelhante aos animais do grupo G3 que também apresentaram desempenho inferior quanto ao aprendizado.

Autores afirmam que se deve avaliar o tipo, a intensidade e a frequência do exercício físico para que o mesmo promova benefícios sobre as funções cognitivas (Ahlskog, Geda e Petersen, 2011), pois o exercício pode melhorar a performance em diversas tarefas cognitivas, porém os exercícios intensos e forçados não apresentam resultados positivos quanto a cognição (Kramer e colaboradores, 2005).

O exercício físico regular e moderado relaciona-se com a melhora de várias funções cognitivas em ratos, tais como: o aumento da neurogênese hipocampal, redução de variáveis relacionadas ao estresse oxidativo, o incremento da vascularização cerebral e uma variedade de mudanças morfológicas (Real e colaboradores, 2010; Yau e colaboradores, 2014).

CONCLUSÃO

Os resultados de nosso estudo, de acordo com a metodologia utilizada, indicam que entre os animais diabéticos de todos os grupos do experimento, o da restrição alimentar mostrou melhor desempenho quanto ao aprendizado.

REFERÊNCIAS

1-Abbatecola, A. M.; Paolisso, G. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes Trial. *Diabetes Care*. Vol. 32. Num. 8. 2009. p. e102.

2-Ahlskog, J. E.; Geda, Y. E.; Petersen, R.C. Physical Exercise as a Preventive or Disease-Modifying Treatment of Dementia and Brain Aging. *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 86. Num. 9. 2011. p. 876-884.

3-Ba-Tin, L.; Strike, P.; Tabet, N. Diabetic Peripheral Microvascular Complications: Relationship to Cognitive Function. *Cardiovascular Psychiatry Neurology*. Vol. 2011. 2011.

4-Carvalho, J. A.; Santos, C. S. S.; Carvalho, M. P.; Souza, L. S.; Fontes, R. Restrição calórica: uma abordagem sobre a alimentação com vista a uma melhor qualidade de vida. *Revista Científica do ITPAC*. Vol. 7. 2014.

5-Choi, J. S.; Choi, K. M.; Lee, C. K. Caloric restriction improves efficiency and capacity of the mitochondrial electron transport chain in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Vol. 409. 2011. p. 308-314.

6-Ferreira, F. R.; Spini, V. B. M. G.; Lopes, E. J.; Lopes, R. R. F.; Moreira, E. A.; Amaral, M. A. F.; Cunha, A. L. S.; Borges, A. P. S.; Marson, L. B.; Ribeiro G. C. C. Efeitos da restrição alimentar sobre o aprendizado, memória e estresse em roedores. *Bioscience Journal*. Vol. 22. 2006. p. 91-97.

7-Geng, Y. Q.; Li, T. T.; Liu, X. Y.; Li, Z. H.; Fu, Y.C. SIRT1 and SIRT5 activity expression and behavioral responses to calorie restriction. *Journal of Cell Biochemistry*. Vol 112. 2011. p. 3755-3761.

8-Guo, J.; Bakshi, V.; Lin, A. L. Early Shifts of Brain Metabolism by Caloric Restriction Preserve White Matter Integrity and Long-Term Memory in Aging Mice. *Front Aging Neuroscience*. Vol. 7. 2015. p. 213.

9-Hall, K. E.; McDonald, M. W.; Grisé, K. N.; Campos, O. A.; Noble, E. G.; Melling, J.C. W. The role of resistance and aerobic exercise training on insulin sensitivity measures in STZ-induced Type 1diabetic rodents. *Metabolism*. Vol. 62. Num. 10. 2013. p. 1485-1494.

10-Hebert, S.L.; Nair, K. S. Protein and energy metabolism in type 1 diabetes. *Clinical Nutrition*. Vol. 29. 2009. p. 13-17.

- 11-Izquierdo, I.; Graudenz, M. Memory facilitation by naloxone is due to release of dopaminergic and beta-adrenergic systems from tonic inhibition. *Psychopharmacology*. Vol. 67. 1980. p. 265-268.
- 12-Jeckel-Neto, E. A. Restrição de dieta e longevidade. In: Clemente E, Jeckel-Neto, E. A (Org.). Aspectos biológicos e geriátricos do envelhecimento. Porto Alegre: Edipucrs. 2002.
- 13-Kirk-Sanchez, N. J.; McGough, E. L. Physical exercise and cognitive performance in the elderly current perspectives. *Clinical Interventions in Aging*. Vol. 9. 2014. p. 51-62.
- 14-Knauf, M. T.; Koltyn, K. F. Exercise-Induced Modulation of Pain in Adults With and Without Painful Diabetic Neuropathy. *The Journal of Pain*. Vol. 15. Num. 6. 2014. p. 656-663.
- 15-Kramer, A. F.; Colcombe, S. J.; McAuley, E.; Scalf, P.E.; Erickson, K. I. Fitness, Aging and Neurocognitive Function. *Neurobiology of Aging*. Vol. 26. 2005. p. 124-127.
- 16-Kuhla, A.; Lange, S.; Holzmann, C.; Maass, F.; Petersen, J.; Vollmar, B.; Wree, A. Lifelong Caloric Restriction Increases Working Memory in Mice. *PLoS ONE*. Vol.8. Num. 7. 2013.
- 17-Lelic, D.; Brock, C.; Søfteland, E.; Frøkjær, J. B.; Andresen, T.; Simrén, M. Drewes, A. M. Brain networks encoding rectal sensation in type 1 diabetes. *Neuroscience*. Vol. 237. 2013. p. 96-105.
- 18-Lin, A.L.; Coman, D.; Jiang, L.; Rothman, D. L.; Hyder, F. Caloric restriction impedes age-related decline of mitochondrial function and neuronal activity. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. Vol. 34. 2014. p. 1440-1443.
- 19-Malone, J. I.; Hanna, S.; Saporta, S.; Mervis, R.F.; Park, C. R.; Chong, L.; Diamond, D. M. Hyperglycemia not hypoglycemia alters neuronal dendrites and impairs spatial memory. *Pediatric Diabetes*. Vol.9. Num. 6. 2008. p. 527-530.
- 20-Masaki, T.; Anan, F.; Shimomura, T.; Fujiki, M.; Saikawa, T.; Yoshimatsu, H. Association between hippocampal volume and serum adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. Vol. 61. 2012. p. 1197-1200.
- 21-Mello, P. B.; Benetti, F.; Cammarota, M.; Izquierdo, I. Effects of acute and chronic physical exercise and stress on different types of memory in rats. *An. Academia Brasileira de Ciências*. Vol. 80. Num. 2. 2008.
- 22-Mercken, E. M.; Carboneau, B. A.; Krzysik-Walker, S.M.; Cabo, R. Of Mice and Men: The Benefits of Caloric Restriction, Exercise, and Mimetics. *Ageing Research Review*. Vol. 11. Num. 3. 2012. p. 390-398.
- 23-Moura, L. P.; Gurjão, A. L. D.; Jambassi Filho, J. C.; Mizuno, J.; Clara, S.; de Mello, M. A. R. Spirulina, exercício e controle da glicemia em ratos diabéticos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. Vol. 56. 2012. p. 25-32.
- 24-Murphy, T.; Dias, G.P.; Thuret, S. Effects of Diet on Brain Plasticity in Animal and Human Studies: Mind the Gap. *Neural Plasticity*. Vol. 2014. Num. 2. 2014.
- 25-Parikh, I.; Guo, J.; Chuang, K. H.; Zhong, Y.; Rempe, R. G.; Hoffman, J. D.; Armstrong, R.; Bauer, B.; Hartz, A. M.; Lin, A. L. Caloric restriction preserves memory and reduces anxiety of aging mice with early enhancement of neurovascular functions. *Research Paper*. Vol. 8. Num. 11. 2016. p. 2814-2826.
- 26-Rajab, E.; Alqanbar, B.; Naiser, M. J.; Abdulla, H. A.; Al-Momen, M. M.; Kamal, A. Sex differences in learning and memory following short-term dietary restriction in the rat. *International Journal of Developmental Neuroscience*. Vol. 36. 2014 p. 74-80.
- 27-Reagen, L.P. Diabetes as a chronic metabolic stressor: causes, consequences and clinical complications. *Experimental Neurology*. Vol. 233. 2012. p. 68-78.
- 28-Real, C. C.; Ferreira, A. F.; Hernandez, M. S.; Britto, L. R.; Pires, R. S. Exercise-induced plasticity of AMPA-type glutamate receptor subunits in the rat brain. *Brain Research*. Vol. 1363. 2010. p. 63-71.
- 29-Reisi, P.; Alaei, H.; Babri, S.; Sharifi, M. R.; Mohaddes, G. Effects of treadmill running on

spatial learning and memory in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neuroscience Letters*. Vol. 455. Num. 2. 2009. p. 79-83.

Recebido para publicação em 19/05/2017
Aceito em 21/08/2017

30-Santin, K.; da Rocha, R. F.; Cechetti, F.; Quincozes-Santos, A.; de Souza, D. F.; Nardin, P.; Rodrigues, L.; Leite, M.C.; Moreira, J.C.; Salbego, C.G.; Gonçalves, C. A. Moderate exercise training and chronic caloric restriction modulate redox status in rat hippocampus. *Brain Research*. Vol. 1421. 2011. p. 1-10.

31-Schwabe, L. A.; Oliver, T.; Wolf, A.; Melly, S.; Oitzl, B. Memory formation under stress: Quantity and quality. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Vol. 34. 2010. p. 584-591.

32-Schmolesky, M. T.; Webb, D. L.; Hansen, R. A. The effects of aerobic exercise intensity and duration on levels of brain-derived neurotrophic factor in healthy men. *Journal of Sports Science and Medicine*. Vol. 12. Num. 3. 2013. p. 502-511.

33-Sharma R. Dietary restriction and its multifaceted effects. *Current Science*. Vol. 87. Num. 9. 2004. p. 1203-1210.

34-Stranahan, A. M.; Lee, K.; Martin, B.; Maudsley, S.; Golden, E.; Cutler, R. G.; Mattson M. P. Voluntary exercise and caloric restriction enhance hippocampal dendritic spine density and BDNF levels in diabetic mice. *Hippocampus*. Vol. 19. Num. 10. 2009. p. 951-961.

35-Winter, B.; Breitenstein, C.; Mooren, F. C.; Voelker, K.; Fobker, M.; Lechtermann, A.; Krueger, K.; Fromme, A.; Korsukewitz, C.; Floel, A.; Knecht S. High impact running improves learning. *Neurobiology of Learning and Memory*. Vol. 87. Num. 4. 2007. p. 597-609.

36-Yau, S.; Gil-Mohapel, J.; Christie, B. R.; So, K. Physical Exercise-Induced Adult Neurogenesis: A Good Strategy to Prevent Cognitive Decline in Neurodegenerative Diseases? *Biomed Research International*. Vol. 2014. 2014.