

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

A EFETIVIDADE DA DIETA CETOGENICA NA DOENÇA DE
ALZHEIMER

Thays Lima Amorim
Ana Lúcia Ribeiro Salomon

Brasília, 2019

Data de apresentação: 01/07/2019, das 08:30h às 11h

Local: Hall do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB), campus Taguatinga

Membro da banca: Camila de Melo Araújo de Moura e Lima e Diego Cesar Iocca

INTRODUÇÃO

A dieta cetogênica (DC) possui elevado teor de gorduras, baixo teor de carboidratos e moderado de proteínas, onde a proporção mais recomendada é de 4:1 (gordura = proteínas e carboidratos). É possível ainda utilizar outras proporções, como 3:1, 2:1. (NAKAHARADA, 2008). O alto teor de triglicerídeos na refeição, bem como a pouca disponibilidade de carboidratos, permite a preferência do metabolismo à betaoxidação, gerando uma concentração de corpos cetônicos (ácido acetoacético, ácido beta-hidroxibutírico e acetona) na corrente sanguínea, condição chamada de cetose (TORTORA; DERRICKSON, 2010). Os efeitos mais aceitos dessa intervenção incluem a neuroproteção, diminuição das espécies reativas de oxigênio e potencialização da capacidade antioxidante (MASSIEU et al, 2003; HAE SOOK et al, 2006; DO YOUNG, 2007).

Essa estratégia cria um ambiente semelhante ao que a desnutrição crônica e o jejum fazem como resultado de restrições alimentares: redução de insulina e glicose e, em contrapartida, aumento de glucagon com intuito de compensar a glicemia sanguínea. Assim, com a mudança de um ambiente de abundância alimentar para um de restrição, há aumento de ácidos graxos e corpos cetônicos no sangue, o que promove mudança nas vias metabólicas e funcionamento celular, resistindo ao estresse e à autofagia (MCCUE, 2010; NEWMAN; VERDIN, 2014).

Por ser uma doença neurodegenerativa que afeta o cérebro, a doença de Alzheimer (DA) detém uma patogenia específica, onde são formadas placas senis e emaranhados neurofibrilares. Com o decorrer do tempo, surgem deficiências neuroquímicas e acentuada atrofia cerebral. Do diagnóstico até o falecimento, a média de sobrevivência para os portadores dessa doença é de 10 anos, variando de 4 a 12 anos, aproximadamente. Apesar de o envelhecimento ser o fator de risco primário, há outros fatores, como história familiar, sexo feminino, baixa escolaridade, acidentes vasculares cerebrais (AVC's), níveis séricos elevados de homocisteína, fatores de risco para doença cerebrovascular, dentre outros (BUDSON; SALOMON, 2017). Indivíduos que portam a mutação na presenilina 1 e portadores da Apolipoproteína E4, também estão no grupo de risco, constituindo o fator genético da doença (CUNNANE et al., 2016). Caracteriza-se, em seu estágio muito leve de demência, por declínio pequeno, porém definitivo de memória, bem como por dificuldades para

encontrar palavras, podendo chegar, em seu estágio grave, a uma memória gravemente comprometida, com manutenção de apenas alguns fragmentos, sem capacidade de julgamento e de solução de problemas, com severa limitação da funcionalidade. O diagnóstico pode ser feito por meio de exames físicos, laboratoriais, de imagem e testes (BUDSON; SALOMON, 2017).

A DA gera respostas inflamatórias crônicas, aumento do estresse oxidativo e disfunção mitocondrial devido ao acúmulo de emaranhados neurofibrilares e placas amilóides (SELKOE et al, 2012). Em um estudo in vitro, os corpos cetônicos sugerem efeito neuroprotetor e papel terapêutico, bem como melhora da cognição e redução das placas amilóides (KASHIWAYA et al, 2013). Além disso, essa estratégia alimentar é significativa porque induz processos metabólicos que contribuem para homeostase da glicose e ação da insulina, já que a DA também está associada com desregulação metabólica e resistência insulínica (AKTER et al, 2011). Somado a isso, um estudo que utilizou triglicerídeos de cadeia média (TCM) como suplementação, induzindo o aumento de corpos cetônicos, causou melhora cognitiva, sugerindo que essas substâncias parecem ser uma boa fonte energética para o cérebro (REGER et al, 2004).

Diante do exposto, este estudo teve por objetivo principal investigar se a dieta cetogênica, é viável no plano alimentar de pacientes com DA. Como objetivos específicos foram propostos: apresentar a dieta cetogênica e a doença de Alzheimer, bem como investigar os mecanismos que associam os corpos cetônicos à redução e atraso dos danos cognitivos e ao estresse oxidativo.

METODOLOGIA

O trabalho é uma revisão, de modo quantitativo e qualitativo, visto que houve a seleção de artigos, bem como a verificação e análise dos dados, permitindo que o problema específico seja analisado em toda sua complexidade (LAKATOS & MARCONI, 2017). O intuito foi averiguar se a dieta cetogênica é uma boa estratégia alimentar para a doença de Alzheimer.

Houve busca de artigos científicos na base de dados PUBMED, de modo a selecionar trabalhos publicados no período entre 2010 e 2019, que foram escritos na língua portuguesa ou inglesa, submetidos a análise pelo Excel. Foram utilizados os descritores: *ketogenic diet and Alzheimer*, *ketone bodies and Alzheimer*, *benefits of ketone bodies*.

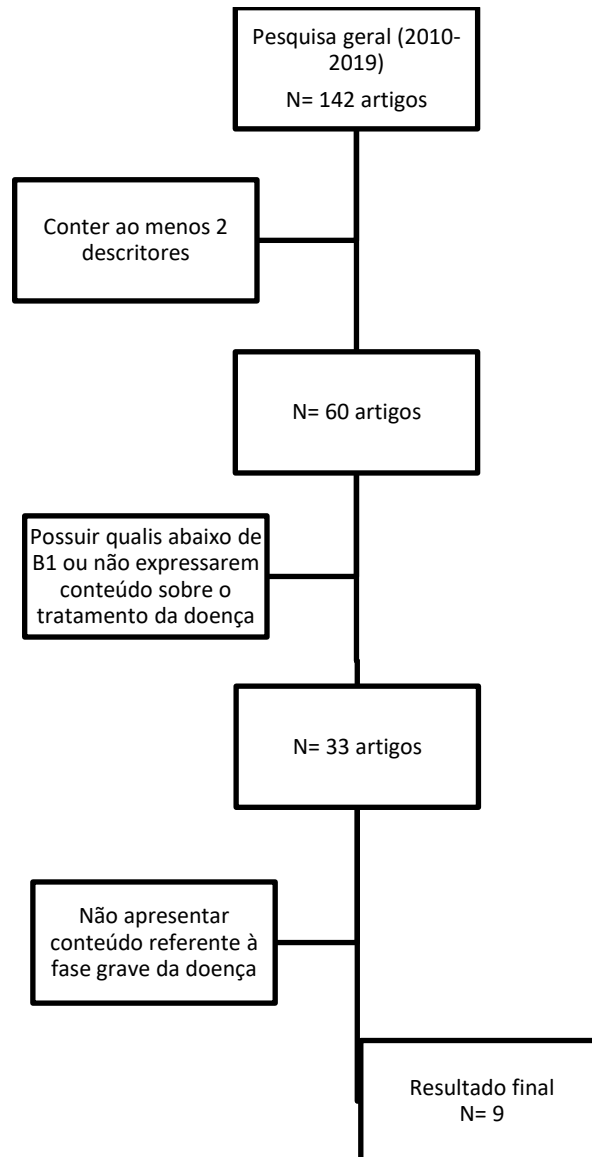
Os artigos passaram por análise de seu título, resumo e leitura na íntegra. Aqueles cujos títulos e resumos não continham ao menos dois descritores, não fizeram relação direta entre a produção de corpos cetônicos e doença de Alzheimer, possuíram qualis abaixo de B1 ou não expressaram conteúdo sobre o tratamento da doença foram excluídos. Trabalhos de campo com seres humanos ou animais foram levados em consideração.

Após a aplicação dos filtros e obtenção de 33 artigos, seus resumos foram analisados para avaliação do grau da doença, sendo excluídos os casos graves e os artigos que não continham essa descrição.

Para fins didáticos, a presente revisão foi dividida nos seguintes temas: doença de Alzheimer, corpos cetônicos como agentes neuroprotetores, dieta cetogênica e neuroproteção e dieta cetogênica e Alzheimer.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mediante os critérios de inclusão e exclusão de artigos, foram selecionados 9 artigos para a presente revisão.



1. Doença de Alzheimer

A patologia caracteriza-se pelo acúmulo excessivo de beta-amilóides (bA), peptídeos fibrinogênicos que se aglomeram em forma de oligômeros, formando placas extracelulares. Esse processo inicia-se com a clivagem do peptídeo precursor amilóide (APP) graças à ação das enzimas beta-secretases e gama-secretases que iniciam e finalizam as etapas, respectivamente. Elas agem, na via amiloidogênica,

produzindo bA. Mutações no APP ou em uma unidade catalítica da gama-secretase podem gerar produção excessiva de bA (BECKETT et al., 2013)

Em decorrência, há a neurodegeneração pelo estresse oxidativo, visto que o acúmulo é citotóxico, além de redução da eficiência e de números de neurônios. Devido a essa produção abundante, ocorre a hiperfosforilação da proteína tau, gerando a formação de emaranhados neurofibrilares (BECKETT et al., 2013).

Outro efeito é o hipometabolismo regional da glicose cerebral que afeta os córtices parietal e temporal, indicando déficit de 20-25% de glicose, quando comparado aos grupos controle. O fato se explica pela perda das sinapses e disfunção neuronal, ou seja, menos neurônios funcionais, menor necessidade de glicose. Entretanto, há muitos casos nos quais o hipometabolismo de glicose está presente em condições pré-sintomáticas, em indivíduos que ainda não desenvolveram o início clínico da doença. (CUNNANE et al., 2016)

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Alzheimer – 2017 –, as taxas de prevalência e incidência no Brasil mostram números importantes. A prevalência de demência é de 7,1% em idosos com mais de 65 anos, onde a DA corresponde a 55% dos casos. Há uma estimativa de 1,1 milhão de casos no Brasil, levando em consideração que a população idosa corresponde a 15 milhões de pessoas.

O IBGE diz que, de 1940 até 2016, o aumento da expectativa de vida foi de 30,3 anos e, de 2015 para 2016, o aumento foi de 75,5 a 75,8 anos. Isso representa um acréscimo de três meses e onze dias de vida. Tal fato é importante, pois a prevalência da DA torna-se maior conforme o aumento da idade, sendo o diagnóstico recorrente após os 65 anos de idade. A cada 5 anos, para as idades entre 65 a 85 anos, a incidência praticamente dobra, começando, na faixa etária de 65 a 70 anos, com uma incidência de 2,5% e terminando com 50% nos indivíduos acima de 85 anos de idade (BUDSON; SALOMON, 2017). Outro fator que influencia também na necessidade de mais estudos a respeito da doença é o hábito de vida, sobretudo, quanto à alimentação, que pode gerar um estado inflamatório, diretamente ligado ao estresse oxidativo sistêmico (GOTTLIEB et al, 2008). Além do mais, o estilo de vida relaciona-se diretamente aos fatores de risco para a doença. Assim, algumas

estratégias alimentares servem como recursos que agem no controle de alguns sintomas na DA.

2. Corpos cetônicos como agentes neuroprotetores

O processo exato pelo qual os corpos cetônicos agem não é conhecido, mas estudos sugerem que o efeito protetor do acetoacetato pode estar relacionado com a restauração de níveis de energia durante a inibição da glicólise, bem como o hidroxibutirato pode preservar a integridade morfológica celular e restaurar a atividade sináptica (MASSIEU et al., 2003)

Em um estudo, a presença a longo prazo de ésteres de cetona melhorou a função cognitiva e diminuiu as alterações patológicas de bA e emaranhados neurofibrilares. A maior parte das evidências indica uma função neuroprotetora dos corpos cetônicos, entretanto carece de compreensão mecanicista, visando uma abordagem terapêutica para tratamento de distúrbios associados ao estresse oxidativo (DO YOUNG et al., 2007; KASHIWAYA et al., 2013).

3. Dieta cetogênica e neuroproteção

Apesar de não existir o conhecimento do exato motivo pelo qual os corpos cetônicos atuam na neuroproteção, alguns estudos induzem o estado neurodegenerativo para intervir com a cetose e observar os resultados *in vivo* e *in vitro*. Em um determinado estudo, esse estado foi promovido pela administração crônica de uma substância que inibe o transporte de glutamato, o que gerou elevação nos níveis endógenos de aminoácidos excitatórios, induzindo dano cerebral por neurotoxicidade associada à isquemia, à hipoglicemia e ao traumatismo. Houve avaliação da administração crônica e aguda de acetoacetato antes, durante e após o evento; além da observação de seu efeito em neurônios hipocampais cultivados após morte celular induzida pela inibição da glicólise. Após as análises estatísticas, os tratamentos crônico e agudo foram eficazes na proteção contra danos neuronais no hipocampo (MASSIEU et al., 2003).

Devido à citotoxicidade do glutamato, que contribui para degeneração neuronal em doenças do sistema nervoso central, um outro estudo o utilizou para induzir o dano neuronal e testar a administração de acetoacetato e b-hidroxibutirato

em uma cultura de células hipocâmpais e em neurônios primários do hipocampo de embriões de ratos com 18 dias de gestação. Observou-se efeito protetor contra a citotoxicidade, diminuição na produção de espécies reativas de oxigênio e redução do aparecimento de células indicativas de necrose (HAE SOOK et al., 2007)

A partir da suposição que a neuroproteção possa ter uma vertente antioxidante, um estudo buscou evidências histológicas, eletrofisiológicas e bioquímicas que comprovem a ação antioxidante dos corpos cetônicos (acetoacetato e b-hidroxibutirato) contra uma lesão causada por peróxido de hidrogênio ou diamida (agentes oxidativos) em neurônios neocorticais de ratos. Resultados significativos foram observados concluindo que pode haver ação preventiva quanto ao uso de corpos cetônicos contra lesões oxidativas, o que pode ser explicado pela diminuição da produção mitocondrial de espécies reativas de oxigênio (DO YOUNG et al., 2007).

4. Dieta cetogênica e Alzheimer

No apêndice 1, apresenta os principais estudos encontrados sobre a associação entre a dieta cetogênica e a DA. Dos nove estudos, apenas um não mostrou resultados significativos para o uso de substâncias cetogênicas.

O hipometabolismo de glicose ou sua captação subótima em DA está presente anos antes do início dos sintomas clínicos em portadores de presenilina 1, em indivíduos com comprometimento cognitivo leve, em indivíduos saudáveis e assintomáticos com história familiar materna ou em portadores da Apolipoproteína E4 (CASTELLANO et al., 2014).

Apesar de a glicose ser o combustível primordial para produção energética, em determinadas situações como o jejum prolongado, o acetoacetato e o hidroxibutirato podem suprimir sua ação com até 60% das necessidades energéticas cerebrais, visto que seu transportador difere do de glicose, e sua entrada no ciclo do ácido cítrico também independe da glicólise (CASTELLANO et al., 2014).

A administração de AXONA, que é um alimento composto de TCM contra DA, foi utilizada em dois estudos. No de ZHANG, Junyu et al (2013), foram comparados seus efeitos (80mg/kg/d) com a administração de EMHB – éster metílico de hidroxibutirato – (40mg/kg/d), com o DONEPEZIL® (1,6mg/kg/d) e com o grupo

controle. Os ratos tratados com EMHB tiveram melhores resultados que os outros modelos de DA, além de comportarem-se como o grupo controle e de terem melhor efeito inibitório na formação de placa bA na região do hipocampo. Entretanto, no estudo de OHNUMA, Tohru et al (2016) não foi possível demonstrar claramente os benefícios do uso de AXONA (40g/d), talvez por ter número limitado de doentes e não havia a presença de grupo controle.

Três estudos analisaram o metabolismo da glicose e dos corpos cetônicos. O de CUNNANE, Stephen C. et al (2016) mostrou que a captação de glicose foi 14% menor em pacientes com DA precoce em relação aos controles e esse déficit estava confinado no córtex parietal, giro cingulado posterior e tálamo, já a absorção de cetonas não foi significativamente diferente. Confirmando seus resultados, o de SHI, Le et al (2017) mostrou maiores níveis de BHB – beta hidroxibutirato – na DA e no CCL – comprometimento cognitivo leve –. Outro ponto significativo foram níveis mais altos da HMGCS2 (hidroximetilglutaril coA sintase 2) – enzima chave para geração de BHB no fígado – e de fatores hepáticos inflamatórios que geram aumento na sua transcrição, o que potencializa a cetogênese. O estudo de CASTELLANO, Christian Alexandre et al (2014), que foi in vivo, chegou à conclusão que o grupo com DA teve menor taxa metabólica cerebral de glicose nos córtices temporal, parietal e regiões subcorticais, como o tálamo, quando comparado ao controle, porém sem diferenças na taxa metabólica de acetoacetato. Essas pesquisas não abordaram sobre os efeitos cognitivos e a remissão da doença.

Os efeitos cognitivos foram avaliados por quatro estudos. O de NEWPORT, Mary T. et al (2015) com apenas um paciente que foi submetido previamente a uma bebida com óleo de coco – OC – (15% de AGCM), alguns meses depois, a outra bebida com OC + triglicerídeos de cadeia média – TGCM – (4:3) e, um ano após, a uma bebida mista com 25% de mono éster de cetona – MEC –, 25% de xarope e 50% de água (com quantidade final de 86,1g/d), chegando a 165ml/d divididos em 3 ou 4 porções. Após 75 dias, houve melhora no Mini exame do estado mental – MEEM –, avanços na recordação, participação social e descobertas de novas palavras. No decorrer dos 20 meses de experimento, houve melhora significativa na Escala de avaliação da doença de Alzheimer – ADAS-Cog – e Atividades do dia a dia – ADLs – além da redução dos parâmetros bioquímicos de colesterol total e frações.

Já o de OTA, Miho et al (2019), que durou 12 semanas com doses únicas e crônicas, possuiu duas amostras: a primeira com 20 pacientes e a segunda com 19, dentre estes 3 desistiram devido à diarreia. A primeira amostra ingeriu 35,9g de TGCMs (Ketonformula) e a segunda ingeriu 20g de TGCMs. O segundo ensaio mostrou melhoras nos testes de memória lógica imediata, codificação e dígito de símbolos; no final de 8 semanas melhoras foram notadas no teste de memória lógica imediata e tardia. O primeiro ensaio mostrou significativo aumento de CC – corpos cetônicos –, mas não houve diferença nos testes cognitivos.

Assentando os efeitos positivos, no estudo de TAYLOR, Matthew K. et al (2018) composto por 15 participantes com DA que passaram por uma intervenção dietética durante 3 meses com um VET de 20% de proteínas, 10% de carboidratos e 70% de gorduras, sendo 40% desse percentual de TGCM, que foram administrados de modo gradativo, apenas com uma dose por dia e, após isso, houve um período de 1 mês de dieta normal. No primeiro mês ocorreram 5 desistências, os demais apresentaram melhora no ADAS-Cog e no MEEM. Apenas um paciente teve declínio cognitivo, desconfia-se que foi pelo fato dele ter descontinuado seu tratamento com inibidores de colinesterase, descumprindo o protocolo. É importante observar que nenhum dos candidatos alcançou a quantidade alvo de TGCM e, outras variáveis, como peso, colesterol, glicemia, insulina, HOMA-IR – Modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina –, função eletrolítica, renal e hepática mantiveram-se estáveis.

No estudo de HENDERSON, Samuel T.; POIRIER, Judes (2011) a amostra foi composta por 120 indivíduos dos quais 65 foram tratados com uma bebida contendo 20g de TGCMs por 90 dias, após doses de adaptação. Indivíduos categorizados como E4 (-) que ingeriram a bebida apresentaram melhoras significativas nos dias 45 e 90. Além disso, descobriu-se que os genótipos E4 (-), rs2251101 T, rs1143627 T e rs16944C relacionados ao gene APOE – Apolipoproteína E –, IDE – enzima degradadora de insulina – e os dois últimos IL1B – interleucina 1 beta –, respectivamente, possuem melhor resposta ao metabolismo de corpos cetônicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DA caracteriza-se por uma condição de estresse oxidativo e neurodegeneração devido à produção excessiva de placas bA e à formação de emaranhados neurofibrilares; como consequência, há a redução da eficiência e de números de neurônios, além de deficiências neuroquímicas e atrofia cerebral. Com essa perda de sinapses e disfunção neuronal, observa-se menor demanda de glicose, ocasionando seu hipometabolismo, entretanto tal característica é vista até mesmo em pacientes pré-sintomáticos (BECKETT et al., 2013; CUNNANE et al., 2016).

A dieta cetogênica trata-se de uma intervenção dietética onde a proporção de gorduras é bastante alta, chegando até a 4:1 (gorduras por proteínas e carboidratos). Nos estudos analisados, essa intervenção foi feita por administração dos próprios corpos cetônicos – acetoacetato, hidroxibutirato e seus derivados – ou por TCM, visando atingir um estado de cetogênese in vitro ou in vivo.

Quando os corpos cetônicos são administrados sob a presença de espécies reativas de oxigênio observa-se uma ação reduzida destes agentes. Além do fato de que, devido ao hipometabolismo de glicose, há uma compensação energética às células neuronais pelos corpos cetônicos. Somado a isso, os pacientes com DA leve ou moderada apresentam importante melhora cognitiva após a intervenção, apesar de não haver uma razão mecanicista de como isso ocorre, porém acredita-se que seja pelo efeito da homeostase.

Portanto, a dieta cetogênica ainda não é uma intervenção terapêutica para DA em virtude da carência de estudos e da ausência de consensos e de protocolos validados. Ademais, é imprescindível que se analise a individualidade e a tolerância alimentar de cada paciente, visto que poderão ocorrer efeitos colaterais gastrointestinais que atrapalham a digestão e absorção de nutrientes quando essa estratégia é promovida. Dessa forma, há a necessidade de novos estudos em humanos portadores da patologia, além de estudos in vitro direcionados ao esclarecimento da razão pela qual os corpos cetônicos atuam como agentes neuroprotetores na DA.

REFERÊNCIAS

AKTER, Kawser et al. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? **British Journal of Clinical Pharmacology**. v. 71, n.3, p. 365-376, 2011.

BECKETT, Tina L. et al. A ketogenic diet improves motor performance but does not affect b-amyloid levels in a mouse model of Alzheimer's Disease. **Brain Research**. v. 1505, p. 61-67, 2013.

BRASIL. Portaria Conjunta nº13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/08/465660-17-10-MINUTA-de-Portaria-Conjunta-PCDT-Alzheimer-27-11-2017---COMPLETA.pdf>>. Acesso em: 13 de maio 2018.

BUDSON E., Andrew; R. SOLOMON, Paul. **Perda da Memória, Doença de Alzheimer e Demência: Guia Prático para Clínicos**. 2ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

CASTELLANO, Christian et al. Lower brain 18F-fluorodeoxyglucose uptake but normal 11C-acetoacetate metabolism in mild Alzheimer's disease dementia. **Journal of Alzheimer's Disease**. v.43, n.4, p.1343-1353, 2014.

CUNNANE, Stephen C. et al. Can ketones compensate for deteriorating brain glucose uptake during aging? Implications for the risk and treatment of Alzheimer's disease. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v.1367, n.1, p.12-20, 2016.

DO YOUNG, Kim et al. Ketone bodies are protective against oxidative stress in neocortical neurons. **Journal of Neurochemistry**. v. 101, n.5, p. 1316-1325, 2007.

GOTTLIEB, Maria Gabriela Valle et al. O papel do estresse oxidativo e do status antioxidante no diabetes mellitus tipo 2: relevância para a cardio-geriatria. In: SCHWANKE, Carla Helena, SCHNEIDER, Rodolfo Herberto. **Atualização em geriatria e gerontologia: da pesquisa básica à prática clínica**. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2008. p.103-122.

HAE SOOK, Noh et al. Acetoacetate protects neuronal cells from oxidative glutamate toxicity. **Journal of Neuroscience Research**. v. 83, n.4, p. 702-709, 2006.

J. TORTORA, Gerard; DERRICKSON, Bryan. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. 12ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 983.

KASHIWAYA, Yoshihiro et al. A ketone ester diet exhibits anxiolytic and cognition-sparing properties, and lessens amyloid and tau pathologies in a mouse model of Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**. v. 34, n.6, p. 1530-1539, 2013.

MARCONI, Marina de Andrade; LAKATOS, Eva Maria. **Metodologia Científica**. 7ª edição. São Paulo: Atual, 2017.

MARLI, Mônica. Expectativa de vida do brasileiro sobe para 75,8 anos, 2018. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/%E2%80%A6/18469-expectativa-de-vida-do-brasileiro-sobe%E2%80%A6>> Acesso em: 24 ago. 2018.

MASSIEU, L et al. Acetoacetate protects hippocampal neurons against glutamate-mediated neuronal damage during glycolysis inhibition. **Neuroscience**. v. 120, n.2, p. 365-378, 2003.

MCCUE, Marshall D. Starvation physiology: reviewing the different strategies animals use to survive a common challenge. **Comparative Biochemistry and Physiology A: Molecular & Integrative Physiology**. v. 156, n.1, p. 519-527, 2001.

NAKAHARADA, L. M. I. Dieta Cetogênica e Dieta de Atkins Modificada no Tratamento da Epilepsia Refratária em Crianças e Adultos. **Journal Epilepsy Clinical Neurophysiology**. Porto Alegre. v. 14, n. 2, p. 65-69, 2008.

NEWMAN, John C.; VERDIN, Eric. Ketone bodies as signaling metabolites. **Trends in Endocrinology and Metabolism**. v. 25, n.1, p. 42-52, 2014.

NEWPORT, Mary T. et al A new way to produce hyperketonemia: Use of ketone ester in a case of Alzheimer's disease. **Alzheimer's and Dementia**. v.11, n.1, p.99-103, 2015.

OHNUMA, Tohru et al. Benefits of use, and tolerance of, medium-chain triglyceride medical food in the management of Japanese patients with Alzheimer's disease: a prospective, open-label pilot study. **Clinical Interventions in Aging**. v.11, p.29-36, 2016.

OTA, Miho et al. Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. **Neuroscience Letters**. v.690, p.232-236, 2019.

REGER, Mark A. et al. Effects of beta hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. **Neurobiology of Aging**. v. 25, n.3, p. 311-314, 2004.

HENDERSON, Samuel T.; Poirier, Judes. Pharmacogenetic analysis of the effects of polymorphisms in APOE, IDE and IL1B on a ketone body based therapeutic on cognition in mild to moderate Alzheimer's disease; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **BMC Medical Genetics**. v.12, 2011.

SELKOE, Dennis et al. Deciphering Alzheimer disease. **Cold Spring Harbor perspectives in Medicine**. v. 2, n. 1, 2012.

SHI, Le et al. Early interleukin-6 enhances hepatic ketogenesis in APP SWE /PSEN1dE9 mice via 3-hydroxy-3-methylglutary-CoA synthase 2 signaling activation by p38/nuclear factor kB p65. **Neurobiology of Aging**. v.56, p.115-126, 2017.

TAYLOR, Matthew K. et al. Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease. **Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions**. v.4, p. 28-36, 2018.

ZHANG, Junyu et al. 3-Hydroxybutyrate methyl ester as a potential drug against Alzheimer's disease via mitochondria protection mechanism. **Biomaterials**. v.34, n.30, p. 7552-7562, 2013.

APÊNDICE

Quadro 1 – Dieta cetogênica e Alzheimer

ESTUDO	AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	TAMANHO DA AMOSTRA	OBJETIVOS DO ESTUDO	METODOLOGIA	RESULTADOS MAIS RELEVANTES
<p>3-Hydroxybutyrate methyl ester as a potential drug against Alzheimer's disease via mitochondria protection mechanism</p>	<p>ZHANG, Junyu et al (2013)</p>	<p>Ensaio clínico</p>	<p>A primeira amostra foi uma linhagem de células neuronais PC12 de camundongos fetais. A segunda amostra consistiu em 6 grupos de 10 camundongos cada.</p>	<p>Investigar o potencial do EMHB como uma droga na DA por experiências in vitro e in vivo</p>	<p>Para teste do labirinto: o primeiro grupo de ratos não possuía DA e foi tratado com água deionizada. O segundo possuía DA e foi tratado com EMHB (40 e 80mg/kg/d). O terceiro possuía DA e foi tratado com AXONA (80mg/kg/d), que é um alimento saudável contra DA. Todos possuíam 7,5 meses de vida e a administração durou 2,5 meses. Para testar a deposição de placa bA: o quarto grupo, de ratos normais,</p>	<p>No teste do labirinto, modelos DA tratados com EMHB foram mais rápidos que os modelos DA tratados com água, com um resultado significativo ($p < 0,05$). Após a retirada de um desafio dentro do teste, os modelos que ingeriram 40mg/kg/d tiveram melhor desempenho que os outros modelos de DA, além de comportarem-se como o grupo controle. Na análise de deposição de bA, o EMHB mostrou melhor efeito</p>

					<p>foi tratado com água deionizada. O quinto, com DA, foi tratado com EMHB (40mg/kg/d). O sexto, também com DA, foi tratado com DONEPEZIL® (1,6mg/kg/d), que é fármaco para tratamento de DA leve a moderada. Eles possuíam 5 meses de vida e a administração durou 2,5 meses. As células passaram pelo teste de viabilidade (ensaio MTT), tingimento de PI com objetivo de investigar a taxa de apoptose, medição de ATP celular, medição da relação NAD/NADH, avaliação do potencial de membrana e medição do nível de EROs. Os ratos</p>	<p>inibitório na formação de placa no hipocampo, quando comparado ao DONEPEZIL®. Já na região do córtex, o fármaco mostrou melhor resultado. Os estudos mostraram que EMHB é uma fonte energética celular e poderia impedir a apoptose na ausência de glicose. O EMHB mostrou efeito protetor nas mitocôndrias, além de criar um estado redutor nas células. Os níveis transcricionais de dois genes que codificam a ApoE foram reduzidos quando houve o tratamento com EMHB, em comparação aos modelos tratados com água.</p>
--	--	--	--	--	---	--

					passaram pelo labirinto de Morris e, após sacrificados, por análise histoquímica, quantitativo de PCR em tempo real e concentração de 3HB.	
A new way to produce hyperketonemia: Use of ketone ester in a case of Alzheimer's disease	NEWPORT, Mary T. et al (2014)	Ensaio clínico	Paciente do sexo masculino, caucasiano com 63 anos. Possui DA esporádica por 12 anos	Avaliar a suplementação oral de KME como um novo tratamento que tem como base a hipercetonemia.	Inicialmente (21 de maio de 2008), foram administradas 35ml de OC – 15% de AGCM – uma vez ao dia. Ao longo de vários meses, TGCM foram incrementados gradativamente à mistura com OC (4:3), chegando a 165ml/d divididos em 3 ou 4 porções. O tratamento durou 20 meses. Em abril de 2010 iniciou tratamento oral com MEC, dieta habitual e TGCM/OC em	O MEEM melhorou de 12 pontos, medido em 9 de maio de 2008, para um máximo de 20, 75 dias depois. No ano seguinte houve melhora na participação social, descoberta de palavras e recordação de eventos recentes. Nos 20 meses, houve melhora cognitiva considerável (de 6 pontos na ADAS-Cog e ADLs para 14 pontos). Resultados da RM de abril/2010 e junho/2008 não

					bebida mista sabor soda com xarope (25% MEC, 25% xarope e 50% água). Nos dois primeiros dias o paciente recebeu 64,5g/d (fracionadas em 3 porções) e no terceiro dia o valor aumentou para 86,1g/d	foram diferentes, mostrando estabilização. Após 6 a 8 semanas ingerindo 86,1g/d de MEC houve melhoras na recuperação da memória, realização de tarefas complexas. Nos testes químicos, o CT caiu de 244 para 163 mg/dL, o HDL-c de 85 para 68 mg/dL e o LDL-c de 145 para 81 mg/dL. A concentração de BHB aumentou de 3 para 7 mm 1 hora após ingestão de MEC; manteve-se alta durante os dias, pois a ingestão era fracionada em 3 doses.
Benefits of use, and tolerance of, medium-chain triglyceride medical food in the management of	OHNUMA, Tohru et al (2016)	Ensaio clínico	22 pacientes japoneses com DA esporádica em estágio leve a moderado (10 mulheres e 12	Avaliar tolerância, efeito adverso e efeito sobre função cognitiva em pacientes com	Os 22 pacientes foram submetidos a doses diárias de 40g de AXONA. Para acostumá-los, nos 2 primeiros	Não foi possível demonstrar claramente quaisquer benefícios cognitivos de AXONA num ensaio

<p>Japanese patients with Alzheimer's disease: a prospective, open-label pilot study</p>			<p>homens) com idade média de 63,9 anos. Sete eram Apo E4 positivos.</p>	<p>DA leve a moderada, após uso de alimento médico composto de TCM (AXONA).</p>	<p>dias, a dose inicial foi de 10g. Nos 2 dias seguintes foram administradas doses de 20g e esse aumento progressivo foi feito até chegar à dose final de 40g. O uso da AXONA durou 3 meses (90 dias) e então começou o estudo de avaliação clínica. A função cognitiva foi avaliada pelo MEEM e pela ADAS-Cog – Versão japonesa. Todos os dados recolhidos passaram por análise estatística.</p>	<p>com um número limitado de doentes e sem um controle com placebo. O uso do AXONA não apresenta efeitos adversos gastrintestinais graves, a provável causa é a implementação do Plano de Dosagem Graduada.</p>
<p>Can ketones compensate for deteriorating brain glucose uptake during aging? Implications for the risk</p>	<p>CUNNANE, Stephen C. et al (2016)</p>	<p>Revisão</p>	<p>Foi analisado um estudo de Drenick et al. com uma média de 5 participantes e outro estudo de Ogawa et al. com</p>	<p>Verificar estudos anteriores que analisaram a captação de glicose e CC no cérebro de pacientes no início da DA e</p>	<p>Foi comparada, por meio de estudos anteriores, a glicose cerebral (pelo seu análogo, o radiofármaco FDG) e a cetona (11C-AcAc)</p>	<p>A captação de glicose foi 14% menor em pacientes com DA precoce em comparação aos controles. Esse déficit estava confinado</p>

and treatment of Alzheimer's disease			uma média de 7 participantes.	quantificar o padrão regional de captação cerebral de ambos os combustíveis sob condições pós-prandiais.	utilizando PET-CT no início da DA.	basicamente no córtex parietal, giro cingulado posterior e tálamo. Já a absorção de cetonas não foi significativamente diferente como um todo ou em qualquer região do cérebro em DA.
Early interleukin-6 enhances hepatic ketogenesis in APPSWE/PSEN1dE9 mice via 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2 signaling activation by p38/nuclear factor kB p65	SHI, Le et al (2017)	Ensaio clínico	Um total de 33 autópsias de placas frontais, temporais, parietais, hipocampais e entorrinais de sujeitos, sendo 10 sem demência (SD), 12 com comprometimento cognitivo leve (CCL) e 11 com DA. Camundongos fêmeas APPSWE e PSEN1dE9 (APP e PS1, respectivamente) também	Investigar a característica metabólica periférica da cetogênese hepática no estágio inicial da DA.	O tecido hepático dos camundongos, os tecidos cerebrais e as amostras de células foram coletadas e homogeneizadas. O soro sanguíneo dos camundongos foi separado. Concentrações de BHB nos tecidos, no sangue e nas células foram determinadas. IL-1b, IL-6 e TNFa foram medidos. Mitocôndrias do tecido cerebral humano foram	Houve níveis significativos de BHB nos cérebros com DA e CCL, em comparação com a SD. Observou-se níveis mais altos de BHB no cérebro de camundongos APP e PS1, em comparação ao controle e os camundongos com DA exibiram níveis mais altos de BHB, bem como os níveis da enzima chave para geração de BHB no fígado (HMGCS2). Foi observado um

			compunham a amostra.		isoladas para ensaios de metabólitos e mitocôndrias do cérebro dos camundongos foram usadas para análise da atividade mitocondrial. Houve extração e transcrição reversa do RNA total dos tecidos e células. Foram utilizados os seguintes primers: OXCT1, ACAT1, HMGCS2, IL-1b, IL-6, TNFa, b-actina, HMGCS2-humana, NF-kB p65 humana e b-actina humana. A partir disso fizeram a relação genética entre HMGCS2 e NF-kB p65.	aumento significativo do nível de mRNA hepático de IL-1b e IL-6 nos camundongos com DA, em comparação ao controle. Os níveis de NF-kB p65, p-AKT, p-ERK e p38 também foram maiores. As sinalizações p38 e NF-kB p65 podem regular a expressão do gene HMGCS2 em resposta à IL-6. Em resumo, possivelmente, fatores inflamatórios hepáticos (IL-6) podem gerar a fosforilação da p38, induzindo translocação do NF-kB p65 o que gera aumento na transcrição de HMGCS2, potencializando a cetogênese.
--	--	--	----------------------	--	---	---

<p>Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease</p>	<p>OTA, Miho et al (2018)</p>	<p>Ensaio clínico</p>	<p>O primeiro estudo possuiu 20 pacientes (11 homens e 9 mulheres) japoneses com DA moderada, doença comunicativa, AVC e Associação do Transtorno Relacionado. No segundo ensaio, que foi longitudinal de 12 semanas, 19 pacientes consentiram, entretanto 3 desistiram devido a efeitos colaterais (diarreia)</p>	<p>Analisar o efeito de uma fórmula cetogênica baseada em TCM na função cognitiva em pacientes com DA, após administrações únicas e crônicas (12 semanas).</p>	<p>No primeiro estudo, duplo-cego controlado por placebo, o paciente recebeu duas visitas, em cada uma delas ele ingeriu uma fórmula isocalórica (370 calorias) que poderia conter a fórmula cetogênica (Ketonformula) com TCMs (conteúdo de 20g com 35,9g de gordura total) emulsionados ou placebo contendo TCL. A visita era feita 10h00 e o jejum começava 22h00. Primeiro houve a coleta de sangue, a ingestão e, depois de 120 minutos, uma outra coleta. Um teste enzimático mediu as concentrações de CC. Em seguida, no estudo longitudinal,</p>	<p>No primeiro ensaio, o teste enzimático mostrou que houve aumento significativo dos níveis plasmáticos de CC em comparação ao placebo. Entretanto, com os testes cognitivos, não houve diferença significativa entre os grupos. No segundo ensaio, houve melhorias significativas nos testes de memória lógica imediata, codificação e dígito de símbolos no prazo de 12 semanas, quando comparados a inicial. Em 8 semanas, as melhorias foram notadas no teste de memória lógica imediata e tardia.</p>
--	-------------------------------	-----------------------	--	--	---	---

					19 pacientes foram instruídos a ingerir 50g de fórmula cetogênica com 20g de TCMs diariamente, com a dieta habitual, por 12 semanas. A cada 4 semanas amostras sanguíneas foram obtidas e as funções cognitivas foram testadas nas semanas 4, 8 e 12.	
Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease	TAYLOR, Matthew K. et al (2017)	Ensaio clínico	O estudo foi composto por 15 participantes com DA, que foram distribuídos conforme o CCD: 7 com comprometimento cognitivo leve (CCD 0,5), 4 com DA leve (CCD 1) e 4 com DA moderada (CCD 2).	Avaliar a viabilidade da intervenção VHF-KD (muito alto teor de gordura) em pacientes com DA leve a moderada. Como objetivo secundário, houve a avaliação dos efeitos na cognição.	Os pacientes passaram por uma intervenção dietética que incluiu 70% do VET de gordura (incluindo o suplemento de TCM), 20% de proteína e 10% de carboidratos, essa dieta foi chamada de VHF-KD (muito alto teor de gordura). O suplemento mensal de TCM foi incrementado de	Dos participantes, 5 desistiram no primeiro mês, destes 4 com DA moderada e um com leve. Um participante apresentou declínio cognitivo, talvez pelo fato de que tenha descontinuado a terapia com inibidores de colinesterase, não cumprindo o protocolo. Ninguém atingiu a ingestão de 100% do volume

					<p>modo gradativo, com início de 10% a cada semana, até atingir 40%, podendo sofrer ajustes conforme a tolerância dos participantes, que poderiam misturá-lo com alimentos ou bebidas. Houve suplementação de multivitamínicos, vitamina D, cálcio e fósforo. Após 3 meses de intervenção VHF-KD, os participantes foram instruídos a retomar a uma dieta normal, por 1 mês (período de lavagem). Foi feita uma avaliação dietética por registros alimentares, recolhidos pelo parceiro de estudo do participante, de três dias (3DFRs) –</p>	<p>alvo de TCM. Nos 10 pacientes, a cetose urinária foi alcançada. A proporção média de macronutrientes na intervenção VHF-KD foi de 73,4% de gorduras, 9% de carboidratos e 17,6% de proteínas. Peso, colesterol, glicemia, insulina e HOMA-IR mantiveram-se estáveis, assim como função eletrolítica, renal e hepática. Excluindo o participante com declínio cognitivo, houve uma melhora média de 5,3 pontos no ADAS-Cog de antes do início até o terceiro mês e o MEEM também apresentou melhora significativa.</p>
--	--	--	--	--	---	--

					<p>dois dias na semana e um no final de semana. Os testes de AcAc urinário foram registrados diariamente. Parâmetros lipídicos, eletrólitos, função renal, hepática e glicemia antes da intervenção e na terceira visita; BHB e insulina foram medidos em todas as etapas e o parâmetro HOMA-IR foi utilizado para avaliação da resistência insulínica. Para análise da cognição foram usados o MEEM e o ADAS-Cog. Análises estatísticas serviram para obtenção dos resultados.</p>	
--	--	--	--	--	---	--

<p>Lower Brain 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake But Normal 11C-Acetoacetate Metabolism in Mild Alzheimer's Disease Dementia</p>	<p>CASTELLANO, Christian Alexandre et al (2015)</p>	<p>Ensaio clínico</p>	<p>Para o grupo com DA leve houve 10 participantes com 76 anos e, para o grupo controle, houve 29 participantes com 75 anos.</p>	<p>Determinar se o hipometabolismo do FDG no cérebro, quando ocorre a DA, é específico da glicose ou também é observado nas cetonas.</p>	<p>Os participantes realizaram RM, PET/CT com 11C-AcAc e 18F-FDG. Amostras de sangue foram colhidas para controle da quantificação da captação cerebral do 11C-Acac e 18F-FDG, bem como controle de insulina. Análises estatísticas foram usadas para obtenção dos resultados.</p>	<p>O grupo com DA leve teve pontuações 11% menores no MEEM. Comparado ao controle, o grupo com DA teve a taxa metabólica cerebral de glicose (CMRg) 13% menor na substância cinzenta como um todo, mas sem diferença quanto a taxa metabólica cerebral de acetoacetato (CRMa) ou nas constantes de velocidade (Kg ou Ka, para glicose ou acetoacetato, respectivamente). Das regiões que tiveram baixa de CMRg, sete foram significativas, incluindo principalmente córtices temporal e parietal, bem como regiões subcorticais, incluindo o tálamo.</p>
---	---	-----------------------	--	--	--	--

						O AcAc plasmático foi positivamente correlacionado para CMRa nos controles e nos que possuíam DA.
Pharmacogenetic analysis of the effects of polymorphisms in APOE, IDE and IL1B on a ketone body based therapeutic on cognition in mild to moderate Alzheimer's disease; a randomized, double-blind, placebo-controlled study	HENDERSON, Samuel T.; POIRIER, Judes (2011)	Ensaio clínico	A amostra foi composta por 120 indivíduos, divididos em: 65 tratados com AC-1202 (bebida à base de TCMs) e 55 placebos.	Examinar o efeito da variação genética na APOE (alelo E4 condiz com fator de risco para DA), IDE (gene e codifica a formação da proteína degradadora de insulina) e IL1B (gene que codifica formação de citocinas pró-inflamatória) na resposta à cetose induzida na subescala <i>Scale-Cognitive</i> da ADAS-Cog em indivíduos com DA leve a moderada.	Os participantes foram randomizados para receber doses diárias de AC-1202 (bebida ativa contendo 20g de TCMs) ou placebo por 90 dias. Na primeira semana, para adaptação, os pacientes receberam meia dose. Os efeitos no desempenho cognitivo foram medidos aos 45, 90 dias após o início da proposta e também após uma semana do período de lavagem, no dia 104. Era proibido a alteração da dosagem de medicamentos	A sinalização à insulina mostrou-se diminuída nos polimorfismos APOE4 (-), rs2251101 T, rs1143627 T e rs16944C, o que permite uma melhor resposta à cetose simulada na DA. Em resumo, os genótipos APOE4 (-), rs2251101 T, rs1143627 T e rs16944C relacionados ao gene APOE, IDE e os dois últimos IL1B, respectivamente, possuem melhor resposta ao metabolismo de corpos cetônicos. Indivíduos categorizados como

					<p>usados para DA, e ela deveria estar estável há pelo menos 3 meses. As amostras de sangue para BHB foram recolhidas antes da administração e 2 horas após a administração. Foram recolhidas amostras de sangue para genotipagem de APOE, IDE (rs2251101), IL1B (rs1143627 e rs16944). Os indivíduos executaram o teste ADAS-Cog antes do início e nos dias 45, 90 e 104. Foram feitas análises estatísticas comparativas, por pontuações no ADAS-Cog, do início até os dias 45, 90 e 104 entre</p>	<p>E4 (-) que ingeriram a bebida apresentaram melhoras significativas nos dias 45 e 90.</p>
--	--	--	--	--	--	---

					o grupo tratado e o controle. Uma análise geral de variância bidirecional foi utilizada para avaliar os escores cognitivos por genótipo e interações.	
--	--	--	--	--	---	--

Legenda: **3HB**: 3-hidroxiacetato. **AcAc**: aceto acetato. **ACAT1**: acetil-CoA acetiltransferase 1. **ADAS-Cog**: escala de avaliação d doença cognitiva. **ADLs**: atividades de vida diárias. **AGCM**: ácidos graxos de cadeia média. **ApoE**: Apolipoproteína ligada à agregação de Ab (b-amilóide). **bA**: b-amilóide. **BHB**: b-hidroxiacetato. **CC**: corpos cetônicos. **CCD**: classificação clínica de demência. **CT**: colesterol total. **DA**: doença de Alzheimer. **EMHB**: Éster metílico de 3-hidroxiacetato. **EROs**: espécies reativas de oxigênio. **FDG**: 18F-fluorodesoxiglicose. **HDL-c**: lipoproteína circulante de alta densidade. **HMGCS2**: hidroximetilglutaril-CoA sintase 2. **IL-1b**: interleucina 1 beta. **IL-6**: interleucina 6. **LDL-c**: lipoproteína circulante de baixa densidade. **MEC**: mono éster de cetona. **MEEM**: mini exame do estado mental. **NF-kB p65**: fator nuclear kappa B p65. **OC**: óleo de coco. **OXCT1**: 3-oxoácido CoA-Transferase 1. **PET/CT**: tomografia computadorizada por emissão de pósitrons. **RM**: ressonância magnética. **TCL**: triglicerídeos de cadeia longa. **TCM**: triglicerídeos de cadeia média. **TGCM**: triglicerídeos de cadeia média. **TNFa**: fator de necrose tumoral. **VET**: valor energético total

