COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DA DIETA CETOGÊNICA E DA VITAMINA B12 NO SUPORTE NUTRICIONAL AO PACIENTE COM DOENÇA DE ALZHEIMER: SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Comparison of vitamin B12 and ketogenic diet on the nutritional support for the patient with Alzheimer's disease: evidence synthesis.

Thaline Souza Caetano[1], Eliane Rodrigues Andrade[2], Vanessa Fernandes Coutinho[3], Renato Ribeiro Nogueira Ferraz[4]

[1-4]Universidade Estácio de Sá. Pós-Graduação em Nutrição Clínica, Metabolismo, Prática e Terapia Nutricional – Campinas, SP. Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas (PPG-PP) – Universidade de Mogi das Cruzes - Mogi das Cruzes, SP.

Resumo

Introdução: A Doença de Alzheimer é um transtorno neurodegenerativo progressivo e que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, caracterizada por emaranhados neurofibrilares intracelulares e depósitos de proteína amiloide extracelular que contribuem para a formação de placas senis, perda neural e sináptica desses pacientes. Na dieta cetogênica, os corpos cetônicos são substratos metabólicos produzidos pelo fígado sob condições de jejum, restrição calórica e ingestão de dietas com alto teor de gordura e baixo teor de carboidratos. Já a vitamina B12 (Cobalamina), não só facilita o metabolismo do ácido fólico, como sintetiza o DNA para as células. Objetivo: Realizar uma revisão da literatura buscando comparar os efeitos da dieta cetogênica e da vitamina B12 na melhora dos sintomas da Doença de Alzheimer. Método: Foi realizada uma revisão da literatura utilizando a ferramenta computacional *Publish or Perish* com a seguinte estratégia de busca: ((alzheimer OR "doença de alzheimer" OR "alzheimer's disease") AND ("dieta cetogênica" OR "ketogenic diet" OR "vitamina B12" OR "vitamin B12")). Conclusão: Ambas as dietas induziram melhora na cognição e memória dos pacientes de forma semelhante, cabendo ao nutricionista discutir com o paciente a dieta que mais se enquadre às suas possibilidades.

Palavras-chave: Alzheimer; Cognição; Dieta Cetogênica; Corpos Cetônicos; Vitamina B12.

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder and is manifested by cognitive and memory impairment, characterized by intracellular neurofibrillary tangles and extracellular amyloid protein deposits that contribute to the formation of senile plaques, neural and synaptic loss in these patients. In the ketogenic diet, ketone bodies are metabolic substrates produced by the liver under conditions of fasting, caloric restriction and ingestion of diets high in fat and low in carbohydrates. Vitamin B12 not only facilitates folic acid metabolism, but also synthesizes DNA for cells. Aim: To conduct a literature review to compare the effects of the ketogenic diet and vitamin B12 on the improvement of Alzheimer's disease symptoms. Method: We used the Publish or Perish computational tool with the following strategy: (((alzheimer OR "alzheimer's disease" OR "alzheimer's disease") AND ("ketogenic diet" OR "ketogenic diet" OR "vitamin B12" OR "vitamin B12")). Conclusion: Both diets induced improvement in patients' cognition and memory in a similar way, and it is up to the nutritionist to discuss with the patient the diet that best fits their possibilities.

Keywords: Alzheimer Disease; Cognition; Ketogenic Diet; Ketonic Bodies; Vitamin B12.

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo, progressivo, e que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória (BAKER *et al.*, 2010), comprometimento progressivo das atividades de vida diária, e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos, alterações comportamentais e nutricionais, que podem ser modificados por meio de intervenções no estilo de vida (SOUZA *et al.*, 2018). Esta doença é caracterizada por emaranhados neurofibrilares intracelulares e depósitos de proteína amiloide extracelular, que contribuem para a formação de placas senis, que por sua vez danificam os neurônios e geram perda sináptica (CRUCHAGA *et al.*, 2014).

Estima-se que mais de 30 milhões de pessoas têm um diagnóstico clínico da Doença de Alzheimer em todo o mundo, e esse número pode aumentar até 2050 (CRUCHAGA *et al.*, 2014). Cerca de 5,3 milhões de americanos têm doença de Alzheimer, 5,1 milhões têm 65 anos de idade, e aproximadamente 200.000 têm idade maior que 65 anos. Já no Brasil, a prevalência com mais dos 65 anos foi de 7,1%. A taxa de incidência foi 7,7 por 1.000 pessoas-ano no estudo de São Paulo, e 14,8 por 1.000 pessoas-ano no estado do Rio Grande do Sul (MORAES *et al.*, 2018). A prevalência de idosos com Alzheimer tem aumentado o número de desordens comportamentais, que podem comprometer a nutrição, incluindo a dificuldade de mastigação e deglutição, distração e lentidão nas refeições. Isso gera um desequilíbrio na perda de peso e déficit nutricional. Neste trabalho são discutidos os efeitos da dieta cetogênica e da vitamina B12 na melhora da qualidade de vida desses pacientes.

Na dieta cetogênica, os corpos cetônicos são substratos metabólicos, produzidos pelo fígado sob condições de jejum, restrição calórica e ingestão de dietas, com alto teor de gordura e baixo teor de carboidratos (BRIETZKE *et al.*, 2018). Isto reduz a insulina, que estimula a oxidação hepática de ácidos graxos e corpos cetônicos. Os principais corpos cetônicos são D-b-hidroxibutirato, acetoacetato e acetona, considerados neuroprotetores na doença de Alzheimer (TAYLOR *et al.*, 2018). Já a vitamina B12 (Cobalamina), não só facilita o metabolismo do ácido fólico, como sintetiza o DNA para as células (MORILLAS-RUIZ *et al.*, 2010). A deficiência da mesma resulta num aumento da concentração de homocisteína, pois a metabolização da homocisteína é um processo dependente de vitamina B12. A homocisteína tem sido implicada em diversos estudos como fator de risco independente para doenças cardiovasculares e para o desenvolvimento de demência do tipo Alzheimer (SMITH *et al.*, 2010).

Dessa forma, perante a relevância da vitamina B12 e da dieta cetogênica na melhora de pacientes com DA, busca-se com a presente revisão comparar a eficácia das duas dietas, fornecendo material compilado e atualizado que poderá contribuir para orientar o nutricionista na tomada da melhor decisão clínica.

Objetivo

Realizar uma revisão da literatura buscando comparar a dieta cetogênica e a vitamina B12 na melhora dos sintomas da Doença de Alzheimer.

Método

Foi realizada uma revisão da literatura com síntese de evidências, utilizando a ferramenta *Publish or Perish*, incluindo estudos com maior índice H (critério de qualidade). A estratégia de busca utilizada foi a seguinte: ((alzheimer OR “doença de alzheimer” OR “alzheimer's disease”) AND (“dieta cetogênica” OR “ketogenic diet” OR “vitamina B12” OR “vitamin B12”)). Foram incluídos artigos entre 2007 a 2019, e estudos de revistas científicas bem avaliadas pelo Qualis CAPES nas

áreas de Nutrição, Neurologia, Gerontologia e assim por diante, evidenciando a dieta cetogênica ou vitamina B12 na Doença de Alzheimer, nos idiomas português e inglês.

Resultados

A revisão da literatura foi finalizada no dia 26 de março de 2019. Foram identificados 50 artigos, mas 24 foram excluídos por não discutirem com profundidade o tema central desta revisão. Assim, 26 trabalhos foram selecionados, e apresentados a seguir em ordem cronológica de publicação.

Revisão da Literatura

Alzheimer e vitamina B12 (Cobalamina)

Clarke *et al.* (2007), avaliaram a função cognitiva com Mini- Exame do Estado Mental em três ocasiões ao longo de 10 anos e relacionou as concentrações séricas de vitamina B12, holotranscobalamina (holoTC), ácido metilmalônico (MMA), homocisteína, e folato com o uso de modelos mistos lineares em 1648 pessoas com idade de 65 anos que forneceram sangue em 1995-2003 em um estudo de coorte longitudinal realizado em Oxford (Reino Unido). O estudo relatou função cognitiva diminuída em idades mais jovens em alguns participantes, mas permaneceu inalterada em outros anos. Em análises de regressão multivariada após ajuste dos fatores de risco, as concentrações de hipoglicemia diminuíram o declínio cognitivo, mas o folato não. Assim, o baixo nível de vitamina B12 esteve associado a uma linhagem cognitiva mais rápida. Os autores sinalizaram a necessidade de mais ensaios clínicos aleatorizados para determinar a relevância da suplementação de vitamina B12 para a prevenção da demência.

Li *et al* (2008), realizaram uma revisão do banco de dados da Clínica Kirklin da Universidade do Alabama em Birmingham e outro da Clínica de Neurologia Cognitiva na Universidade Emory com 191 pacientes. Os métodos utilizados foram Escores do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), níveis plasmáticos de homocisteína, vitamina B12, folato, colesterol e triglicérides ambos foram analisados. Este estudo teve como objetivo determinar a relação entre o desempenho cognitivo e níveis plasmáticos de homocisteína e seus determinantes biológicos, folato, vitamina B12, e lipídios em pacientes com doença de Alzheimer clinicamente diagnosticados. Pode-se observar que os resultados nos níveis plasmáticos de homocisteína aumentaram significativamente de acordo com a idade e foi inversamente relacionado aos níveis de vitamina B 12 e folato, o que modificou a relação entre os escores do MMSE. Ou seja, os níveis plasmáticos de homocisteína parecem estar mais relacionados com o envelhecimento do que com a cognição.

Morillas-Ruiz *et al.* (2010), realizaram um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego controlado por suplementação com polifenóis em 100 indivíduos (52 do grupo controle, 24 pacientes com DA em fase inicial e 24 pacientes fase moderada). O plasma em jejum com concentrações de homocisteína, folato e vitamina B12 foram medidas antes e após a ingestão da bebida. No entanto, os participantes dos três grupos foram aleatoriamente designados para dois grupos do mesmo tamanho com 50% tratados com bebida antioxidante rica em polifenóis e 50% tratados com uma bebida placebo idêntica. Consumiram 200 ml/ dia da bebida antioxidante ou bebida placebo durante oito meses. Concentrações séricas de homocisteína, folato e vitamina B12 antes e depois a ingestão de bebida antioxidante versus placebo inativou o aumento de homocisteína no grupo controle e com pacientes com DA, na fase moderada. Portanto, a ingestão regular de polifenóis contidos em uma bebida antioxidante pode diminuir concentrações plasmáticas de homocisteína em pacientes com Alzheimer.

Smith *et al.* (2010), realizaram um ensaio controlado, duplo-cego, randomizado, com doses elevadas de ácido fólico, vitaminas B6 e B12 em 271 indivíduos com mais de 70 anos com comprometimento cognitivo leve. Um subgrupo 187 indivíduos, ofereceu-se para realizar exames de ressonância magnética craniana no início e no final do estudo. Os participantes foram divididos casualmente em dois grupos, um tratado com ácido fólico (0,8 mg /d), vitamina B12 (0,5 mg/d) e vitamina B6 (20 mg/d), o outro com placebo, o tratamento foi de 24 meses. O desfecho principal foi a mudança na taxa de atrofia de todo o cérebro avaliada por exames volumétricos de ressonância magnética. Segundo o estudo, um total de 168 participantes (85 no grupo de tratamento ativo, 83 receberam placebo) que completaram a seção de ressonância magnética. A taxa média de atrofia cerebral por ano foi de 0,76% no grupo de tratamento ativo e 1,08% no grupo placebo. A resposta ao tratamento foi relacionada aos níveis basais de homocisteína, a taxa de atrofia nos participantes com homocisteína foi 53% menor no grupo de tratamento ativo. Uma maior taxa de atrofia foi associada a um menor escore final nos testes cognitivos. Não houve diferença nos eventos adversos graves de acordo com a categoria de tratamento. A taxa acelerada de atrofia cerebral em idosos com comprometimento cognitivo leve pode ser retardada pelo tratamento com vitaminas do complexo B que reduz a homocisteína. No entanto, 16% das pessoas com mais de 70 anos apresentaram comprometimento cognitivo leve e metade delas desenvolve a doença de Alzheimer. A conclusão dos autores foi que a atrofia cerebral acelerada é uma característica de indivíduos com comprometimento cognitivo leve, e pode converter à doença de Alzheimer.

Lanchner *et al.* (2012), avaliaram 98 artigos mais relevantes da base de dados PubMed desde 30 de junho de 2011 para uma revisão da literatura, escritos no idioma inglês. De acordo com o artigo, o autor visa a conscientização clínica para diagnosticar com precisão e tratar a deficiência de vitamina B12 precoce, para prevenir a irreversibilidade de danos estruturais e reduzir a morbidade em pacientes idosos. A detecção precoce da deficiência de vitamina B12 (Cobalamina) e o tratamento são importantes para prevenir danos estruturais e irreversíveis, as vias de administração para o tratamento podem ser tanto eficazes na via oral como a via parenteral. Segundo o estudo, recomenda-se 1000 mg de cobalamina diariamente nas fontes de leites, queijos, ovos, peixes, fígado e carnes (músculos). Em pacientes com doença de Alzheimer, baixos níveis de vitamina B12 têm sido associados a maior comprometimento cognitivo. Essa deficiência, pode estar associada a homocisteína elevada na corrente sanguínea, sendo um fator de risco para comprometimento cognitivo e demência. Assim, como a má absorção gástrica em pessoas idosas, gastrite crônica e interações medicamentosas.

No estudo de Kim *et al.* (2014), participaram 100 adultos com comprometimento cognitivo leve, 100 com Doença de Alzheimer e 121 sujeitos normais com mais de 60 anos. Foram recrutados a partir de abril 2010 a junho de 2011, sendo utilizados recordatório de 24 horas por entrevistadores treinados. As concentrações plasmáticas de folato e vitamina B12 foram analisadas por radioimunoensaio e homocisteínas foram avaliadas por cromatografia líquida de alta eficiência, método fluorescência. A conclusão dos autores houve relação na ingestão da vitamina B12 na função cognitiva. E propõem mais estudos prospectivos em relação à função cognitiva com o estado nutricional, e o nutriente em questão.

No estudo de Mitchell *et al.* (2014), foi feita uma revisão da literatura que avaliou os genes que regulam a função da vitamina B, também relacionada à disfunção cognitiva. Além disso, a suplementação de B12 nem sempre resolve deficiência, apontando para ineficientes ou baixos níveis de enzimas relacionadas com B12 ou proteínas de transporte. Por exemplo, em alguns indivíduos, os níveis plasmáticos de B12 podem ser normais, mas B12 intermediários, como a holotranscobalamina, podem ser reduzidas a polimorfismos no gene TCN2. O TCN2 259R o alelo está associado a níveis

mais baixos de holotranscobalamina, especialmente no líquido cefalorraquidiano de pacientes com Alzheimer. Em conclusão, diversos estudos clínicos revelaram e, em alguns casos, associações inconsistentes de cognição, humor e distúrbios do neurodesenvolvimento de genes envolvidos no metabolismo da vitamina B. Com isso, se faz necessário o uso de novos modelos experimentais e designs, fenotipagem mais extensa e compreensão mais detalhada das exposições individuais ao estresse, dieta e estilo de vida provavelmente melhorará a consistência e a confiabilidade dos dados de interação genótipo, nutriente e comportamento.

Smith *et al.* (2016), fizeram uma revisão de alguns estudos científicos sobre homocisteína, Vitaminas B, ou seja, vitaminas B6 e B12, em relação ao comprometimento cognitivo e demência em idosos, em um anual de uma revista da Nutrição. A maioria dos ensaios clínicos de homocisteína com folato e vitaminas B6 e/ou B12 testados como agentes contra o declínio cognitivo foram mal concebidos, por que os participantes dos estudos analisados não tinham problemas cognitivos em relação à idade e encontraram falhas no final de cada estudo. Porém, encontrou-se dois testes que mostraram efeitos benéficos claros da vitamina B no tratamento de pacientes com declínio cognitivos e demência, podendo ajudar na diminuição deste e da atrofia em regiões cerebrais críticas, resultados que são consistentes para a modificação do processo da doença de Alzheimer. Ou seja, a homocisteína pode interagir com fatores de risco e fatores de proteção, identificar pessoas em risco, mas também fornecer estratégias potenciais para intervenção precoce. Contudo, neste artigo conclui-se que medidas de saúde pública para retardar o declínio cognitivo devem ser promovidas em indivíduos que estão em risco de demência, e mais ensaios são necessários para ver se intervenções simples com nutrientes podem impedir a progressão para demência.

Guo *et al.* (2018) realizaram uma análise laboratorial que utilizou ratos *Sprague-Dawley* machos (3-4 meses de idade), fornecidos pelo Centro de Animais Experimentais do Tongji Medical College, Universidade de Ciência e Tecnologia de Huazhong, foram alojados sob um ciclo de luz-escuridão. Foi aplicado injeção de homocisteína na veia caudal por 14 dias, com ou sem suplementação simultânea de folato (4 mg / kg por dia) e vitamina B12 (250 mg / kg por dia) em água potável. A injeção foi implementada das 09:00 às 11:30 todos os dias. Os animais foram sacrificados 24 horas após a injeção final, registro do eletrorretinograma (ERG) e exame fotográfico do fundo de olho. Foi investigado se a homocisteína induz patologias similares a DA na retina e seus efeitos. Descobriram que a mesma induziu danos nos vasos com placas extracelulares compostas de b-amiloide e taupatologias na retina, enquanto a suplementação simultânea atenuou notavelmente a hiperfosforilação da tau induzida por homocisteína em múltiplos locais relacionados à DA e a acumulação de placas extracelulares b- amiloide na retina. Os mecanismos envolveram a regulação negativa da proteína precursora amiloide (APP), da enzima de clivagem da pré-tenilina-1, beta-sítio APP1 e da proteína fosfatase-2A. Os dados sugerem que a retina pode servir como uma janela para avaliar os efeitos da suplementação em patologias do tipo Alzheimer induzidas por hiper-homocisteinemia.

Román *et al.* (2019), selecionaram 99 artigos para a desenvolvimento do artigo em questão, utilizando as palavras doença de Alzheimer, gene CTH da cistationina-y-liase; metilação do DNA; epigenética; estudo de associação ampla do epigenoma; metiloma; metilenotetrahidrofolato redutase MTHFR gene; nutrição; S-adenosilmetionina; complexo de vitamina B. Esta revisão enfocou a dinâmica de metilação do DNA e outras alterações epigenéticas, incluindo o papel dos polimorfismos do gene da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) e suas vias metabólicas, particularmente no envelhecimento e na patologia de Alzheimer no início tardio. Como os polimorfismos do gene da cistationina-gama (γ) -lyase (CTH), a enzima que converte a cistationina em cisteína na via de

transulfuração e é responsável pela elevação plasmática da homocisteína total. As mutações do gene da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) ocorrem na maioria dos pacientes idosos com perda de memória. A MTHFR é crítica para a produção de S-adenosil-L-metionina, o principal doador de metil. Uma mutação comum (1364T / T) do gene da cistationina-γ-liase (CTH) afeta a enzima que converte a cistationina em cisteína na via de transulfuração causando aumento plasmático de homocisteína ou hiper-homocisteinemia, um fator de risco forte e independente para perda cognitiva e doença de Alzheimer. Outras causas de hiper-homocisteinemia incluem envelhecimento, fatores nutricionais e deficiências de vitaminas do complexo B. No estudo Oxford Project investigou-se a memória e o envelhecimento nas avaliações neuropsicológicas abrangentes e pontos finais de imagem cerebral. Os resultados deste estudo indicam que a suplementação de B12, piridoxina e ácido fólico em indivíduos com hiperhomocisteinemia ocorre a diminuição da homocísteina, resultando em melhora da memória episódica e da cognição global. Como retardamento da progressão da doença nas imagens cerebrais e atrofia cerebral em áreas afetadas pela doença de Alzheimer de início tardio.

Alzheimer e Dieta Cetogênica (DC)

Kim *et al.* (2007), utilizaram um número de amostra de 8 a 30 fatias de cortes neocortais agudos e não fixos para cada grupo experimental de seu estudo. Assim, com objetivo de verificar os efeitos eletrofisiológicos e bioquímicos de corpos cetônicos em neurônios neocorticais de ratos expostos ao peróxido de hidrogênio (H2O2) ou oxidante tiol e ativador da transição de permeabilidade mitocondrial. Utilizou-se protocolos aprovados pelo Instituto Neurológico Barrow e pelos Comitês Institucionais de Uso e Cuidados com Animais da Universidade de Kentucky. O presente estudo resultou-se que, corpos cetônicos pode prevenir o ativador da transição de permeabilidade mitocondrial e lesão oxidativa em neurônios neocorticais, provavelmente diminuindo a produção mitocondrial do ativador. Apesar dos corpos cetônicos ser neuroprotetor com ação antioxidante na doença de Parkinson e doença de Alzheimer. É preciso mais estudos pois os mecanismos subjacentes permanecem incertos.

Nazarewicz *et al.* (2007), investigaram vinte mulheres saudáveis com índice de massa corporal médio e composição corporal, sujeitas a uma DC com restrição de calorias de 14 dias, baixo teor de carboidratos e alto teor de gordura. A DC segundo o estudo possui ação antioxidante em pacientes com problemas neurológicos. A dieta foi baseada em produtos animais enriquecidos em gordura incluindo carne de porco, carne, manteiga, banha, queijo, ovos, e até 100 g de vegetais e frutas. E também as mesmas receberam uma lista de produtos que podiam consumir, informações sobre a proteína, carboidrato, gordura e conteúdo energético dos alimentos assim como receitas para preparar as refeições. Após 14 dias, a perda de peso foi significativa, enquanto não foram detectadas alterações na gordura corporal. Nenhuma alteração foi observada no hemograma ou morfologia. O 3 - hidroxibutirato, estado antioxidante total, ácido úrico e teor de sulfidrilas foram significativamente aumentados. Não havia alterações no malondialdeído, ou atividade de superóxido dismutase ou catalase. Portanto, este estudo demonstra que 14 dias de uma dieta cetogênica eleva a capacidade antioxidante do sangue e não induz estresse oxidativo em sujeitos saudáveis.

O estudo de Jarrett *et al.* (2008), foi realizado com ratos machos adolescentes Sprague-Dawley (P28) alojados sob um ciclo de luz por 12h, com procedimentos e protocolos da Universidade do Colorado, USA. O estudo em si, não relata o número de ratos utilizados na pesquisa. Mas os mesmos, foram submetidos a jejum por 8h antes do início da DC ou na dieta controle, as dietas foram isocalórica, caloria restrita a 90% da necessidade diária recomendada, e mantido por três semanas. O plasma sanguíneo foi obtido via retro orbital e imediatamente centrifugada a 13000 g a 4 ° C\5 min.

Os níveis plasmáticos de b-hidroxibutirato (BHB) foram avaliados usando o kit BHB liquicolor e glicemia medido usando um PrecisionXtra, monitor de glicose. Nos métodos foram utilizados também o isolamento mitocondrial, medição de (GSH e GSSG, CoASH (CoA reduzido) e CoASSG, GCLM e GCLC, GCL (glutamato cisteína ligase) e glutationa sintetase, produção de H2O2), e suscetibilidade do DNA mitocondrial ao H2O2. Contudo, nos resultados de cada método analisado, demonstram-se que a DC regula positivamente a biossíntese de GSH, aumenta a capacidade antioxidante mitocondrial, e protege o DNA mitocondrial dos indutores de oxidantes á danificar.

O estudo de Bentourkia *et al.* (2009), analisou imagens de tomografia por emissão de pósitrons (PET) do metabolismo 11C-acetoacetato para desenvolver uma melhor compreensão do metabolismo cetônico pelo cérebro e identificar aplicações de cetonas em doenças neurodegenerativas. Foram utilizados ratos Sprague-Dawley, n 4\ grupo sendo alimentados com 300 g de três tipos de dietas por 2 semanas: uma dieta rica em carboidratos, rica em gorduras DC, ou eles estavam em jejum por 48 h, o metabolismo 11 C-acetoacetato foi medido no cérebro, coração e tecido na área da boca de ratos. Assim, os resultados foram que comparando com os ratos de controle, a captação cerebral de cetonas foi reforçada por sete a oito vezes em ratos com a dieta cetogênica e durante o jejum.

Henderson *et al.* (2009), efetuaram um estudo do agente cetogênico AC-1202 na doença de Alzheimer (moderada), estudo randomizado, duplo-cego, experimentação multicêntrica controlada por placebo. A administração do agente cetogênico foi de 90 dias em 152 indivíduos nos EUA. Os indivíduos estavam em uma dieta normal e continuaram tomando medicamentos aprovados para DA. O AC-1202 rapidamente elevou os corpos cetônicos séricos em pacientes com DA e resultou em diferenças significativas nos escores ADAS-Cog (Avaliação cognitiva da DA-subescala, mais utilizados para drogas anti-demência nos EUA), em comparação com o Placebo. Os efeitos foram mais notáveis em apolipoproteína E negativa (APOE4 -) em indivíduos que estavam em conformidade com a dosagem. Mas, houve efeitos colaterais previsível no GI, e segundo os autores os dados deste estudo permitirão otimização da administração do AC-1202 para minimizar tais eventos. Portanto, indução crônica de cetose pode oferecer uma nova estratégia para a DA que pode ser usada com terapias atuais.

Maalouf *et al.* (2009), analisaram vários artigos da literatura resumindo os efeitos neuroprotetores da restrição calórica, da dieta cetogênica e dos corpos cetônicos, e comparou seus mecanismos putativos de ação. Segundo o autor, o uso de dieta cetogênica tem sido associado a melhorias na função cognitiva. Assim, também a DC aumentou a expressão UCP e atividade no hipocampo, diminuindo assim o potencial de membrana mitocondrial e, como resultado, diminuindo a produção de ROS. A dieta cetogênica também estimulou a biogênese mitocondrial e aumento das concentrações cerebrais de ATP e fosfocreatina, sugerindo aumento da eficiência metabólica. Além disso, segundo esta pesquisa várias questões importantes permanecem sem resposta. Primeiro os efeitos dos corpos cetônicos no gene, expressão não foi investigada. Segundo os efeitos neuroprotetores dos corpos cetônicos in vivo não foram cuidadosamente examinadas. Dessa forma, o cumprimento limitado e a preocupação com efeitos dificultam os esforços em uma aplicação clínica mais ampla.

Nugent *et al*. (2014), realizaram um estudo comparativo entre um grupo jovem; n = 20, de 18 e 30 anos, e outro grupo de adultos mais velhos; n = 24, 65 e 85 anos ambos saudáveis. O objetivo deste estudo foi avaliar em que medida o padrão regional de decaptação do cérebro de 11C-AcAc assemelha-se à de FDG em adultos saudáveis e idosos cognitivamente normais. Foi desenvolvido um protocolo de tomografia por emissão de pósitrons com duplo traçador para quantificar e comparar taxas metabólicas cerebrais para glicose e cetona, acetoacetato. Para desenvolvimento dos métodos

foram utilizados os seguintes: imagem de ressonância magnética, PET e taxas metabólicas cerebrais, metabólitos plasmáticos. Assim, os resultados obtidos neste estudo, foram semelhanças e diferenças na forma como o cérebro envelhecido usam glicose e AcAc. As taxas de constantes de glicose (Kg) e acetoacetato (Ka) foram significativamente menores em adultos mais velhos (no o córtex frontal, temporal e parietal, o cingulado anterior e médio e a ínsula) em comparação com adultos mais jovens. O envelhecimento foi associado a constantes de menor taxa (Kg e Ka) para captação de ambos os combustíveis na massa cinzenta tomados como um todo. O índice de acetoacetato foi maior no caudado de adultos jovens quando em comparação com adultos mais velhos. Os autores concluem que o estudo fornece novas informações sobre o metabolismo da glicose e da cetona no cérebro humano, uma comparação da extensão, e qual seu uso regional muda durante o envelhecimento normal.

Newport *et al.* (2015), realizaram um estudo descritivo com um paciente portador da doença de Alzheimer. Um homem caucasiano de 63 anos de idade, ex-contador, com início mais precoce de DA (doença de Alzheimer), esporádica por 12 anos. No presente estudo, os métodos utilizados foram a produção de hipercetonemia terapêutica, implica a prolongada administração oral de um potente agente cetogênico-monoéster cetônico (KME) a um paciente com DA e com uma pontuação de 12 no Exame do estado mental do pré-tratamento. Assim, nos resultados observou que o paciente melhorou acentuadamente em humor, afeto, autocuidado e atividade cognitiva e diária desempenho. O KME foi bem tolerado durante o período de tratamento de 20 meses. Desempenho cognitivo rastreando concentrações de b-hidroxibutirato no plasma, com melhorias notáveis na conversação e interação nos níveis mais altos, em comparação com os níveis de pré-dose. Portanto, segundo os autores a hipercetonemia induzida por KME é robusta, conveniente e segura, e o éster pode ser tomado como suplemento oral sem alterar a dieta habitual. Já que para eles, a DC requer forte motivação em pacientes e cuidadores. Podem sim trazer benefícios clínicos a níveis plasmáticos de cetona. Mas a DC pode aumentar os níveis de lipídios aterogênicos e produzir outros efeitos adversos.

O estudo de Castellano *et al.* (2015), avaliou 10 idosos com DA leve com idade de 76 anos, comparados com 29 idosos de 75 anos cognitivamente normais pareados por gênero e idade. Usando o protocolo PET\ RMI e analisados ambos pelos métodos em ROI e voxel entre janeiro de 2010 e setembro de 2012. Os resultados foram que a análise do método ROI se mostrou menor CMRg global de 13 % na substância cinzenta da demência leve de DA em relação a amostra controle, respectivamente ($p = 0{,}015$), com CMRg e Kg no córtex parietal, cingulado posterior e tálamo sendo o mais afetado ($p \leq 0{,}022$). Nem o CMRa nem o Ka global ou regional diferiram entre os dois grupos (todos $p \geq 0{,}188$). Já a análise baseada em Voxel mostrou um padrão metabólico similar à análise baseada em ROI com sete grupos de menor CMRg no grupo de demência com DA leve (não corrigido $p < 0{,}005$), mas sem diferença na CMRa. Segundo os autores conclui-se que o hipometabolismo do substrato energético cerebral regional na DA pode ser específico para o comprometimento da captação de glicose e/ou utilização. Isto sugere uma via potencial para compensar o déficit de energia cerebral na demência da DA com cetonas. (Usando a ferramenta de modelagem cinética por pixel do PMOD 3.3 (PXMOD), imagens paramétricas de CMRg).

Hertz *et al.* (2015), realizaram uma revisão literária na busca de novas definições e pesquisas sobre os efeitos de corpos cetônicos na doença de Alzheimer em relação a hipometabolismo neural, toxicidade β-amiloide e função astrocitária. Segundo a pesquisa feita dos autores em questão, a suplementação dietética com corpos cetônicos ou ácidos graxos de comprimento médio que geram corpos cetônicos tem sido consistentemente comprovada na melhora modesta da função mental em pacientes com Alzheimer. Na dieta rica em cetona para o tratamento a quantidade diária sugerida de

b-hidroxibutirato foi relativamente alta (100-150 g). E baixa dose, demonstrou um efeito benéfico agudo de 40 ml na memória, com comprometimento leve a moderada da memória (DA). No entanto, o estágio pré-clínico é caracterizado por um hipometabolismo de glicose no cérebro, mas o metabolismo do corpo da cetona está intacto mesmo inicialmente após a manifestação da doença. Uma razão para o metabolismo deficiente de glicose pode ser a destruição precoce do núcleo do tronco cerebral noradrenérgico, *locus ceruleus*, que estimula o metabolismo da glicose, pelo menos nos astrócitos. Estas células gliais são essenciais na patogênese de Alzheimer. O peptídeo β-amiloide Aβ interfere na sua inervação colinérgica, o que prejudica a função sináptica devido à diminuição da liberação de glutamato astrocítico. Aβ também reduz o metabolismo da glicose e causa hiperexcitabilidade. Os corpos cetônicos são usados de forma semelhante contra convulsões, mas as concentrações efetivamente utilizadas são tão altas que elas devem interferir no metabolismo da glicose e na síntese de novo do neurotransmissor glutamato, reduzindo a sinalização neuronal glutamatérgica. As concentrações mais baixas de corpos cetônicos usadas na doença de Alzheimer podem ter seu efeito no suporte do metabolismo energético, mas também podem inibir a liberação do glutamato gliotransmissor. O autor descreve a importância de pesquisas na mudança da patologia. Entretanto, o efeito terapêutico poderia ser mais pronunciado se o tratamento fosse iniciado em um estágio pré-clínico da doença, em vez da sua manifestação.

Lin *et al.* (2015), utilizaram ratos machos F344BNF1 devido a longevidade, ratos jovens na amostra controle (5 meses, n = 6), velho controle e ratos velhos com restrição calórica (24 meses, n = 6 para cada grupo). Nos métodos foi usado a neuro imagem para caracterizar as alterações induzidas por RC (restrição calórica) das funções metabólicas e vasculares do cérebro em ratos envelhecidos. Descobriu-se que ratos idosos (24 meses de idade) com dieta RC tiveram redução da captação de glicose e concentração de lactato, mas aumentaram o nível de corpos cetônicos, em comparação com os controles pareados por idade e jovens (5 meses de idade). Contudo, o metabolismo alterado foi associado à função vascular preservada: os ratos idosos com RC também mantiveram o fluxo sanguíneo cerebral em relação aos controles pareados por idade. Ao investigar os metabólitos no ciclo do ácido tricarboxílico mitocondrial, foi descoberto que o citrato e o cetoglutarato estavam preservados nos ratos velhos RC. Conclui-se que a RC seja neuroprotetora; corpos cetônicos, fluxo sanguíneo cerebral e a-cetoglutarato podem desempenhar papéis importantes na preservação da fisiologia cerebral no envelhecimento.

Cunnane *et al.* (2016), realizaram uma revisão literária, na qual alguns autores relatam que as intervenções que elevam a disponibilidade de cetona ao cérebro melhoram os resultados cognitivos na DA, assim como na hipoglicemia experimental aguda. As cetonas são o principal combustível alternativo do cérebro para a captação de glicose e cetona cerebral ainda é normal no MCI e no início da DA, o que ajudaria a explicar por que as intervenções cetogênicas melhoram alguns resultados cognitivos no MCI e na DA. Mas segundo o autor, são necessários mais estudos clínicos para obter resultados concretos.

Lange *et al.* (2017), realizaram uma revisão da literatura que fornece uma sinopse de estudos pré-clínicos e ensaios clínicos que avaliam a eficácia de dietas cetogênicas no tratamento da doença de Alzheimer. No entanto, os corpos cetônicos e o uso de dietas cetogênicas com alto teor de gordura e baixo teor de carboidratos têm se mostrado eficazes em modelos de animais e ensaios clínicos com pacientes ambos com DA. O mecanismo subjacente à eficácia das dietas cetogênicas permanece incerto, mas algumas evidências apontam para a normalização do metabolismo energético. Com isso, há apenas evidências limitadas sobre a utilidade de dietas cetogênicas na DA e se faz necessário mais investigações clínicas.

Taylor *et al*. (2018), avaliaram a viabilidade e os efeitos cognitivos de uma dieta cetogênica (DC) em participantes com doença de Alzheimer (DA) leve. Foi um estudo clínico piloto de braço único com 15 participantes durante 31 meses em Kansas City (USA), idades de 69 a 73 anos. Com isso, na DC apresentou um suplementado com triglicerídeos de cadeia média por 3 meses sendo misturado em bebidas ou alimentos, após concluir esta intervenção, interrompeu essa dieta e retomou uma dieta normal para um *washout* de um mês na classificação clínica de demência (CDR) 0,5 com 2 participantes. Assim, realizaram o procedimento com acetoacetato de urina, b-hidroxibutirato sérico, registro alimentar e dados de segurança. Usaram a subescala cognitiva-escala de avaliação de doença de Alzheimer e mini-exame do estado mental antes do DC, e após a intervenção e lavagem. Foram inscritos sete dos participantes de CDR 0,5, quatro de CDR 1 e quatro de CDR 2. Um CDR 0,5 e todos os participantes do CDR 2 retiraram a citação do encargo do cuidador. No entanto, durante a intervenção houve o aumento da gordura total (gordura: 90,6 g para 166,7 g) e a ingestão total de carboidratos foi significativamente reduzida (209,8 g para 46,0 g). A proporção média de macronutrientes durante a intervenção da DC foi de 73,4% de gordura, 9% de carboidratos e 17,6% de proteína como energia. Não ocorreram mudanças graves. Os 10 participantes atingiram a cetose. A maioria dos eventos adversos do quarto trimestre foram relacionados a triglicerídeos de cadeia média. Entre os completados, a média da avaliação da escala de doença de Alzheimer-subescala cognitiva melhorou em 4,1 pontos durante a dieta (P <0,02) e reverteu para a linha de base após a lavagem.

Brietzke *et al*. (2018) conduziram uma revisão da literatura com síntese de evidência, afim de avaliar de forma abrangente o potencial da DC como um tratamento inovador para os transtornos do humor, avaliar criticamente os dados de estudos em animais e humanos e discutir o potencial desta intervenção dietética para pesquisa e cuidado clínico. Assim, segundo a revisão relatos de casos e séries de casos sugerem que a DC pode ser eficaz para tratar doenças mentais, como esquizofrenia e humor/desordens. E na doença de Alzheimer sugere que a profundidade e consistência da cetose pode variar muito entre os sujeitos após a DC. Além disso, O beta-hidroxibutirato, a cetona com atividade antioxidante foi mais estudada, sendo capaz de reduzir a produção de espécies de oxigênio (ROS), melhorando assim a respiração mitocondrial. No entanto, a DC também tem um papel anti-inflamatório, tornando-se relevante para o tratamento de transtornos do humor, como um corpo robusto de evidências e documentou um estado inflamatório de baixo grau permanente em indivíduos com MDD, que se torna mais pronunciada durante episódios agudo da depressão. Nos animais, o pré-tratamento com DC atenuou resposta inflamatória, bem como a liberação de citocinas pró-inflamatórias após estímulo com LPS (lipopolissacarídeo da parede de E. coli), no sangue e no cérebro. Com isso, segundo o autor se faz necessário mais estudos com ensaios clínicos randomizados em indivíduos também.

Torosyan *et al.* (2018), realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo para avaliar os efeitos neurobiológicos do caprilideno (cetogênico) no fluxo sanguíneo cerebral regional (FSC) em pacientes com DA leve a moderada, na faixa etária de 50 a 90 anos por 45 dias. E examinar qualquer diferença nos efeitos do caprilideno no FSC entre os indivíduos positivos para APOE4 (portador do alelo ε4 do gene da apolipoproteína E) e negativos. Os corpos cetônicos (capridileno) podem atravessar a barreira hematoencefálica e podem ser usados como uma fonte alternativa de energia pelos neurônios que exibem uma utilização deficiente de glicose. Por sua vez, a energia aumentada pode melhorar a sobrevivência neuronal e melhorar a função cognitiva. Assim, 14 indivíduos receberam tratamento com caprilideno, e 2 indivíduos receberam placebo. Os indivíduos receberam 4 PET-PET de 15O ao longo do estudo para avaliar FSC, recebeu antes uma

dose padrão de capridileno ou placebo, e 90 minutos após a dose. No primeiro dia e após 45 dias de caprilideno diário ou consumo de placebo. As varreduras foram examinadas por métodos padronizados de análise de volumes de interesse (sVOI) e mapeamento paramétrico estatístico baseado em voxel (spm). Portanto, observou-se um aparente efeito do genótipo APOE na resposta do FSC ao caprilideno. O FSC aumentado foi identificado no córtex temporal lateral superior esquerdo e em outras regiões em indivíduos APOE4 negativos, mas não após a terapia com caprilideno.

Síntese de Evidências

Observou-se que a vitamina B12, na melhora dos sintomas dos pacientes com Doença de Alzheimer, demonstrou resultados relevantes, como diminuição da homocisteína, resultando em melhora da memória episódica e da cognição, retardando a progressão da DA de início tardio. Baixos níveis de vitamina B12 nos indivíduos com a doença foram associados à homocisteína elevada. Vários artigos demonstraram não haver diferenças significativas com a utilização deste micronutriente na melhora de DA. Para a dieta cetogênica, alguns trabalhos observaram que os corpos cetônicos ajudam modestamente na melhora da função mental de pacientes com DA, e que a suplementação dietética com corpos cetônicos (acetoacetato e β-hidroxibuturato) ou ácidos graxos de comprimento médio gera corpos cetônicos, com comprovada melhora. Baixas doses demonstraram um efeito benéfico agudo na memória, com comprometimento leve a moderado da memória. O beta-hidroxibutirato (cetona), com atividade antioxidante, é capaz de reduzir a produção de espécies reativas de oxigênio, melhorando assim a respiração mitocondrial. Em suma, ambos os métodos são interessantes para retardar os sintomas característicos da DA, embora mais estudos prospectivos com seres humanos sejam necessários para a obtenção de resultados mais concretos.

Referências

BAKER, L. D. *et al.* Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Archives of Neurology*, v. 67, n. 1, p. 71–79, jan. 2010.

BENTOURKIA, M. *et al.* PET study of C-11-acetoacetate kinetics in rat brain during dietary treatments affecting ketosis. *American journal of physiology. Endocrinology a and metabolism*, v. 296, p. 796–801, 1 fev. 2009.

BRIETZKE, E. *et al.* Ketogenic diet as a metabolic therapy for mood disorders: Evidence and developments. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 94, p. 11–16, 2018.

CASTELLANO, C.-A. *et al.* Lower brain 18F-fluorodeoxyglucose uptake but normal 11C-acetoacetate metabolism in mild Alzheimer's disease dementia. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, v. 43, n. 4, p. 1343–1353, 2015.

CLARKE, R. *et al.* Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 86, n. 5, p. 1384–1391, nov. 2007.

CRUCHAGA, C. *et al.* Rare coding variants in the phospholipase D3 gene confer risk for Alzheimer's disease. *Nature*, v. 505, n. 7484, p. 550–554, 23 jan. 2014.

CUNNANE, S. C. *et al.* Can Ketones Help Rescue Brain Fuel Supply in Later Life? Implications for Cognitive Health during Aging and the Treatment of Alzheimer's disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 9, n. 53, p. 1–25, 2016.

GUO, J. *et al.* Folate/Vitamin B Alleviates Hyperhomocysteinemia-Induced Alzheimer-Like Pathologies in Rat Retina. *Neuroscience Bulletin*, v. 35, n. 2, p. 325–335, abr. 2019.

HENDERSON, S. *et al.* Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: A randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutrition & metabolism*, v. 6, n. 31, p. 1–25, 10 ago. 2009.
HERTZ, L.; CHEN, Y.; WAAGEPETERSEN, H. S. Effects of ketone bodies in Alzheimer's disease in relation to neural hypometabolism, β-amyloid toxicity, and astrocyte function. *Journal of Neurochemistry*, v. 134, n. 1, p. 7–20, jul. 2015.
JARRETT, S. G. *et al.* The ketogenic diet increases mitochondrial glutathione levels. *Journal of Neurochemistry*, v. 106, n. 3, p. 1044–1051, 2008.
KIM, D. Y. *et al.* Ketone bodies are protective against oxidative stress in neocortical neurons. *Journal of neurochemistry*, v. 101, n. 5, p. 1316–1326, jun. 2007.
KIM, H. *et al.* Association between intake of B vitamins and cognitive function in elderly Koreans with cognitive impairment. *Nutrition Journal*, v. 13, p. 1–11, 17 dez. 2014.
LACHNER, C.; STEINLE, N. I.; REGENOLD, W. T. The neuropsychiatry of vitamin B12 deficiency in elderly patients. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 24, n. 1, p. 5–15, 2012.
LANGE, K. W. *et al.* Ketogenic diets and Alzheimer's disease. *Food Science and Human Wellness*, v. 6, n. 1, p. 1–9, 1 mar. 2017.
LI, L. *et al.* Cognitive Performance and Plasma Levels of Homocysteine, Vitamin B12, Folate and Lipids in Patients with Alzheimer Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 26, n. 4, p. 384–390, out. 2008.
LIN, A.-L. *et al.* Caloric restriction increases ketone bodies metabolism and preserves blood flow in aging brain. *Neurobiology of Aging*, v. 36, n. 7, p. 2296–2303, jul. 2015.
MAALOUF, M. A.; RHO, J. M.; MATTSON, M. P. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. *Brain research reviews*, v. 59, n. 2, p. 293–315, mar. 2009.
MITCHELL, E. S.; CONUS, N.; KAPUT, J. B vitamin polymorphisms and behavior: evidence of associations with neurodevelopment, depression, schizophrenia, bipolar disorder and cognitive decline. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 47, p. 307–320, nov. 2014.
MORAES, F. S. DE *et al.* Trends and disparities in the use of cholinesterase inhibitors to treat Alzheimer's disease dispensed by the Brazilian public health system - 2008 to 2014: a nation-wide analysis. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, v. 76, n. 7, p. 444–451, jul. 2018.
MORILLAS-RUIZ, J. M. *et al.*Effect of an antioxidant drink on homocysteine levels in Alzheimer's patients. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 299, n. 1–2, p. 175–178, 15 dez. 2010.
NAZAREWICZ, R. R. *et al.* Effect of short-term ketogenic diet on redox status of human blood. *Rejuvenation Research*, v. 10, n. 4, p. 435–440, dez. 2007.
NEWPORT, M. T. *et al.* A new way to produce hyperketonemia: use of ketone ester in a case of Alzheimer's. *Alzheimer's &dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, v. 11, n. 1, p. 99–103, jan. 2015.
NUGENT, S. *et al.* Brain glucose and acetoacetate metabolism: a comparison of young and older adults. *Neurobiology of Aging*, v. 35, n. 6, p. 1386–1395, jun. 2014.
ROMÁN, G. C.; MANCERA-PÁEZ, O.; BERNAL, C. Epigenetic Factors in Late-Onset Alzheimer's Disease: MTHFR and CTH Gene Polymorphisms, Metabolic Transsulfuration and Methylation Pathways, and B Vitamins. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 2, p. 1–15, jan. 2019.

SMITH, A. D. *et al.* Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PloS One*, v. 5, n. 9, p. 1–10, 8 set. 2010.
SMITH, A. D.; REFSUM, H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. *Annual Review of Nutrition*, v. 36, p. 211–239, 17 2016.
SOUZA, R. M. DA C. E *et al.* Focused ultrasound and Alzheimer's disease A systematic review. *Dementia &Neuropsychologia*, v. 12, n. 4, p. 353–359, 2018.
TAYLOR, M. K. *et al.* Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, v. 4, p. 28–36, 1 jan. 2018.
TOROSYAN, N. *et al.* Changes in regional cerebral blood flow associated with a 45-day course of the ketogenic agent, caprylidene, in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: Results of a randomized, double-blinded, pilot study. *Experimental Gerontology*, v. 111, p. 118–121, 01 2018.