

Influência da alimentação na prevenção e tratamento do Alzheimer: uma revisão integrativa

Influence of diet on the prevention and treatment of Alzheimer: an integrative review

Influencia de la dieta en la prevención y el tratamiento del Alzheimer: una revisión integrativa

Recebido: 02/05/2023 | Revisado: 09/05/2023 | Aceitado: 10/05/2023 | Publicado: 14/05/2023

Danielly Caroni

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1330-4761>
Centro Universitário de Maringá, Brasil
E-mail: daniellycaroni870@gmail.com

Júlia Stuchi Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3848-3154>
Centro Universitário de Maringá, Brasil
E-mail: julia.s_rodrigues@hotmail.com

Aliny Lima Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4392-4452>
Centro Universitário de Maringá, Brasil
E-mail: aliny.lima.santos@gmail.com

Resumo

Introdução: A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa que se classifica como a forma mais comum de demência em idosos. Frente a isso e a falta de um tratamento medicamentoso efetivo, investiga-se como diferentes dietas e grupos alimentares são capazes de modular e frear a patologia e desenvolvimento da doença. **Objetivo:** analisar a influência de dietas específicas e seus componentes na prevenção ou proteção contra o agravamento da Doença de Alzheimer. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa a respeito do tema alimentação como fator de proteção e de tratamento na Doença de Alzheimer. A busca será realizada utilizando as palavras-chave: Doença de Alzheimer, dieta cetogênica, dieta mediterrânea, alimentos, tratamento e prevenção. Os artigos foram lidos sucessivamente, e posteriormente analisados segundo agrupamento de informações, sendo criadas três unidades temáticas. **Resultados:** o consumo de dietas e alimentos específicos podem ocasionar mudanças na evolução da Doença de Alzheimer, dentre estes estão os alimentos indutores de cetogênese, a dieta mediterrânea e suas variantes como a dieta mediterrânea-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) e a dieta cetogênica de estilo mediterrâneo modificado (MMKD). **Conclusão:** pode-se afirmar que dietas a base de frutas, verduras, carnes vermelhas, peixes e demais alimentos presentes em dietas cetogênicas e mediterrâneas tem potencial efeitos na redução de agravos da doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Dieta cetogênica; Dieta mediterrânea; Alimentos; Tratamento; Prevenção.

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that ranks as the most common form of dementia in the elderly. Faced with this and the lack of effective drug treatment, it is investigated how different diets and food groups are able to modulate and curb the pathology and development of the disease. **Objective:** to analyze the influence of specific diets and their components in the prevention or protection against the worsening of Alzheimer's Disease. **Method:** This is an integrative review on the subject of food as a protective and treatment factor in Alzheimer's disease. The search will be carried out using the keywords: Alzheimer's disease, ketogenic diet, Mediterranean diet, food, treatment and prevention. The articles were read successively, and subsequently analyzed according to the grouping of information, creating three thematic units. **Results:** the consumption of specific diets and foods can cause changes in the evolution of Alzheimer's disease, among these are ketogenesis-inducing foods, the Mediterranean diet and its variants such as the Mediterranean diet-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) and the Modified Mediterranean-style ketogenic diet (MMKD). **Conclusion:** it can be said that diets based on fruits, vegetables, red meat, fish and other foods present in ketogenic and Mediterranean diets have potential effects in reducing the aggravations of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease; Ketogenic diet; Mediterranean diet; Foods; Treatment; Prevention.

Resumen

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que se ubica como la forma más común de demencia en el anciano. Ante esto y la falta de un tratamiento farmacológico eficaz, se investiga cómo diferentes dietas y grupos de alimentos son capaces de modular y frenar la patología y el desarrollo de la enfermedad.

Objetivo: analizar la influencia de dietas específicas y sus componentes en la prevención o protección frente al empeoramiento de la Enfermedad de Alzheimer. *Método:* Se trata de una revisión integradora sobre el tema de la alimentación como factor protector y de tratamiento en la enfermedad de Alzheimer. La búsqueda se realizará mediante las palabras clave: enfermedad de Alzheimer, dieta cetogénica, dieta mediterránea, alimentación, tratamiento y prevención. Los artículos fueron leídos sucesivamente, y posteriormente analizados según la agrupación de información, creando tres unidades temáticas. *Resultados:* el consumo de dietas y alimentos específicos puede provocar cambios en la evolución de la enfermedad de Alzheimer, entre estos se encuentran los alimentos inductores de cetogénesis, la dieta mediterránea y sus variantes como la dieta mediterránea-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) y la Modified Dieta cetogénica de estilo mediterráneo (MMKD). *Conclusión:* se puede decir que las dietas a base de frutas, verduras, carnes rojas, pescados y otros alimentos presentes en las dietas cetogénicas y mediterráneas tienen efectos potenciales en la reducción de los agravamientos de la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer; Dieta cetogénica; Dieta mediterránea; Alimentos; Tratamiento; Prevención.

1. Introdução

Segundo Petterson et al. (2018) a doença de Alzheimer (DA) é uma das formas de demências mais prevalentes no mundo, atingindo cerca de 50 milhões de pessoas, sendo assim um problema que alcança grande porcentagem da população idosa, podendo ser considerada uma questão de saúde pública. Trata-se de um distúrbio neurodegenerativo, de causa heterogênea e multifatorial (Rusek et al., 2019). Apresenta uma influência genética, com mais de 20 loci genéticos relatados que podem estar relacionados ao aumento do risco de desenvolvimento da DA, sendo que o gene primário, a apolipoproteína E (ApoE), é o mais observado (Rusek et al., 2019). Vale ressaltar, que há também fatores comportamentais que sobressaem como preditores para seu desenvolvimento, tal como alimentação rica em carboidratos, em ácidos graxos e gorduras; além de doenças pré-existentes, como exemplo a diabetes mellitus tipo 2 e resistência à insulina (Petterson, 2018).

Patologicamente, segundo Takahashi et al., (2017) a DA envolve a progressiva deposição de peptídeo β amiloide ($A\beta$) como placas amiloides, proteínas tau hiperfosforilada intracelularmente como emaranhados neurofibrilares e consequentemente perda neural no hipocampo. A nível de tecido cerebral, envolve a perda de neurônios, atrofia cerebral e angiopatia amilóide cerebral, além de anormalidades na barreira hematoencefálica, aterosclerose das artérias cerebrais e hipoperfusão cerebral.

Como consequência de todas essas alterações tem-se a sintomatologia, que inclui déficit de memória de curto prazo, o que afeta diretamente as atividades diárias; déficits cognitivos, decorrentes da perda neural; declínio progressivo da compreensão, pensamento, capacidade de aprendizagem; entre outras manifestações (Rusek et al., 2019). Desse modo, verifica-se ser uma doença progressiva e lenta.

No que tange ao diagnóstico da doença, uma das maiores barreiras encontradas está na demora, uma vez que os sintomas iniciais, especialmente entre idosos, costumam ser confundidos com alterações inerentes à senescência. Sintomas como flutuação de memória recente e episódica, incoerência de fala, anomias, entre outras, são muitas vezes consideradas “normais” no processo de envelhecimento, fato que pode retardar o diagnóstico, e fazendo com ocorra apenas quando a doença encontra-se em estágio avançado (Schilling et al., 2022). Diante de um diagnóstico tardio, os tratamentos farmacológicos mais atuais podem se mostrar ineficazes.

Destarte, considerando os grandes impactos sociais, físicos e psicológicos da Doença de Alzheimer no cotidiano de pessoas com esse diagnóstico; cada vez mais estudos e pesquisas vêm sendo direcionadas em maneiras de prevenir essa doença e retardar sua progressão. Nesse contexto, discute-se muito a influência maléfica do ganho de peso e a importância da ingestão equilibrada de energia e nutrientes específicos, que possam servir de fator de proteção para o surgimento ou agravamento da mesma (Rusek et al., 2019).

Ademais, déficits nutricionais foram apontados como um dos fatores que contribuem para piora dos sintomas cognitivos e mau prognóstico do paciente com DA (Balbino et al., 2021). Desse modo, algumas dietas específicas, que visam solucionar esses déficits nutricionais, vêm se mostrando promissoras no tratamento e prevenção da DA, como a dieta cetogênica, a mediterrânea e suas variações (Rusek et al., 2019).

A dieta cetogênica consiste em uma dieta muito rica em gorduras e pobre em carboidratos, visando mudança sistêmica no metabolismo da glicose para o metabolismo de ácidos graxos, por gerar produção de corpos cetônicos (Rusek et al., 2019). Por sua vez a dieta mediterrânea, se baseia no alto consumo de alimentos de origem vegetal, como verduras, legumes, frutas frescas e cereais comuns e integrais, azeite como fonte de gordura, consumo de carne animal como peixe, frango e carne vermelha de forma moderada e consumo de vinho, tendo assim entre suas principais características, o equilíbrio entre alimentos ricos em fibras, antioxidantes e gorduras insaturadas (Na et al., 2020)

Desse modo, segundo Balbino et al., (2021), compreende-se que o consumo de alimentos específicos pode ser usado como fator de proteção contra o surgimento ou agravamento da DA, uma vez que estudos evidenciam nutrientes moduladores e antioxidantes específicos como cada vez mais estão sendo apontados como agentes de potencial proteção dos neurônios. Cada vez mais, as pesquisas investem em abordagens não farmacológicas para manejo do agravamento de condições crônicas, especialmente daquelas que trazem consigo iniquidades irreversíveis, como é o caso da DA.

Visando isso, há uma crescente pesquisa acerca de intervenções, dentre elas as dietéticas, que seriam capazes de desempenhar proteção ao paciente. Assim, acredita-se que dietas baseadas em maior consumo de fibras, de ácidos graxos polinsaturados, e demais alimentos moduladores, ou seja, que são capazes de interferir na patogênese da doença; sejam capazes de frear a progressão da DA (Balbino et al., 2021; Shi et al., 2017). Ademais, dietas que propõem uma alimentação diversificada em nutrientes tendem a causar o bem-estar em pacientes com DA, uma vez que auxiliam na regulação da microbiota intestinal, onde há bactérias que fazem parte da cascata etiológica da Doença de Alzheimer (Martinez, 2020).

Considerando a rotina alimentar como um importante fator modulador para o tratamento não farmacológico da doença, tem-se o questionamento: A alimentação, nutrição e dietas específicas contribuem para a prevenção ou proteção contra o agravamento da DA? Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar a influência de dietas específicas e seus componentes na prevenção ou proteção contra o agravamento da DA.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa a respeito do tema alimentação como fator de proteção e de tratamento na Doença de Alzheimer. Foi-se estabelecida a seguinte questão norteadora: “Dietas específicas e seus componentes podem atuar na prevenção e proteção contra o agravamento de pessoas com a Doença de Alzheimer?”; para a delimitação da questão foi usada a abordagem PICO, a qual indica que a questão norteadora deve abordar critérios quanto a população ou problema da condição que será estudada, tipo de intervenção que será explorado e o desfecho que se pretende estudar. Dessa forma, tem-se que pessoas com Doença de Alzheimer é a população, dietas específicas e seus componentes é a intervenção e a prevenção e proteção contra o agravamento da doença é o desfecho que pretendemos estudar (Galvão & Ricarte., 2019).

A partir da questão tratada na revisão, foram contemplados critérios quantitativos e qualitativos para a seleção dos principais artigos utilizados na pesquisa. Após aplicarmos o processo metodológico, os artigos selecionados foram revisados pelas autoras principais e orientadora da presente revisão literária.

2.1 Seleção da base de dados e elaboração da estratégia de busca – critérios de inclusão e exclusão

As principais plataformas utilizadas foram Pubmed, Scielo, MedLine, Bireme e BVS. Foram selecionados estudos que continham as palavras chaves: Doença de Alzheimer, nutrição, alimentação, dietas, animais e humanos. Os critérios de inclusão foram: i) recorte temporal de 2015 a 2021; ii) texto integral disponível em formato eletrônico, gratuito e em idiomas português e inglês. Foram excluídos artigos de revisão, artigos científicos não publicados em revista, artigos com tratamento não farmacológico com outro foco que não alimentação.

A análise do texto foi iniciada com leitura dos títulos e em seguida leitura dos resumos dos estudos selecionados. Após a delimitação, os estudos foram analisados com base nas informações chaves: amostra, objetivos, metodologia, resultados e principais inclusões. Aqueles que contemplaram todos os quesitos para inclusão, foram lidos em sua totalidade (Galvão & Ricarte., 2019).

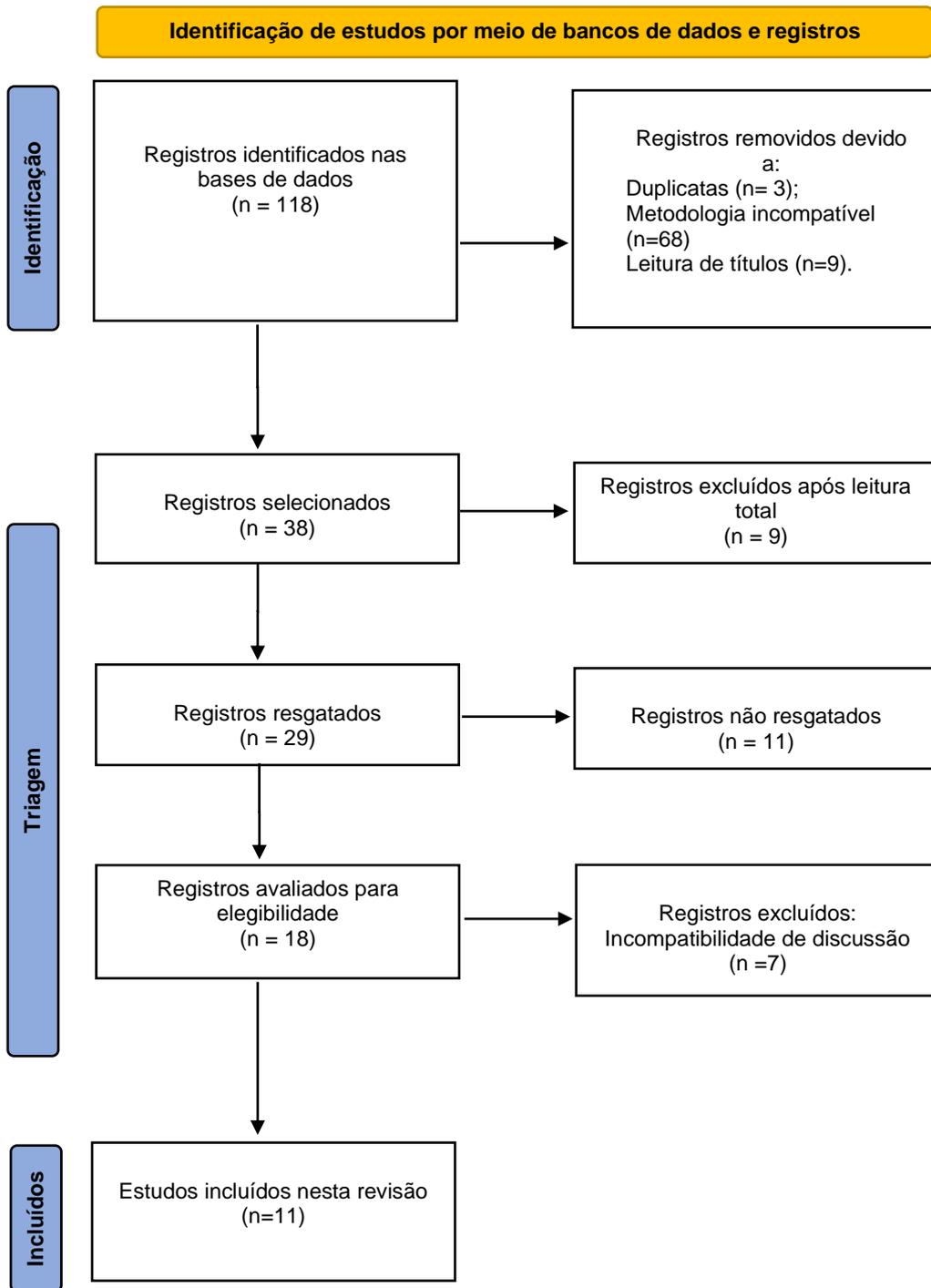
2.2 Seleção e sistematização

A análise do texto foi iniciada com leitura dos títulos e em seguida leitura dos resumos dos estudos selecionados. Após a delimitação, os estudos foram analisados com base nas informações chaves: amostra, objetivos, metodologia, resultados e principais inclusões. Aqueles que contemplaram todos os quesitos para inclusão, foram lidos em sua totalidade.

Ao final do projeto, utilizou-se o método de Bardin (2011) e o Flow Diagram PRISMA para que os artigos fossem selecionados. Com a aplicação dos descritores foram obtidos 118 artigos, a partir destes, foram selecionados ao final 19 artigos. Destes foram excluídos oito artigos, devido à duplicidade, metodologia incompatível, ano de publicação e incompatibilidade das informações com o objetivo da presente pesquisa.

Os artigos selecionados foram analisados em sua totalidade, sendo então submetidos a uma Análise de Conteúdo para identificar e decodificar o material, a fim de coletar os dados necessários. A análise dos dados se deu por leitura flutuante, seguida por leitura mais aprofundada, com separação de informações semelhantes e complementares, de modo que ao final, foi possível a construção de unidades de sentido, mediante similaridade de resultados obtidos nos estudos (Martinez, 2020).

Figura 1 – Fluxograma Prisma.



Fonte: Autores. Dados da pesquisa (2023).

3. Resultados

A partir da análise dos artigos, foi confeccionada a Tabela 1, identificando os principais aspectos dos registros incluídos.

Tabela 1 - Descrição dos principais elementos dos artigos incluídos no estudo. Maringá, Paraná, 2023.

Fonte	Método	Objetivos	Principais Resultados
Saulo Victor e Silva et al. (2020)	Estudo descritivo de abordagem quantitativa, observacional e transversal com 7 idosos com DA do município do Natal-RN. Dados coletados a partir de questionários aplicados durante entrevistas.	Analisar o consumo alimentar por meio dos principais grupos alimentares, de idosos com DA acompanhados no Centro Especializado de Atenção à Saúde do idoso (CEASI) em Natal-RN.	Maioria dos idosos com DA consumiam frutas, legumes e verduras ao menos 2 a 3 vezes por dia, o que reduz o efeito oxidativo aparentemente envolvido na patogênese da DA. Em torno de metade dos idosos ingerem carboidratos, sendo que ao menos uma porção/dia é de cereais integrais. Consumo diário de carnes e peixes, ricos em vitamina B12 e ácido docosaenoico.
Revinder Nappal et al. (2020)	Mediação do microbioma intestinal por sequencialmente do gene rRNA fúngico ITS1 em 17 idosos, 6 cognitivamente normais e 11 com CCL. Trata-se de um estudo piloto cruzado randomizado, duplo-cego, de centro único. Análises realizadas antes e depois de 6 semanas de intervenções dietéticas MMKD e DASH para determinar correlação com marcadores da DA no LCR e das bactérias intestinais.	Estudo deseja demonstrar as distinções no microbioma intestinal em pacientes com CCL, juntamente com possíveis interações dos microbiomas com a dieta do hospedeiro, bactérias intestinais e biomarcadores DA no LCR	A dieta cetogênica do estilo mediterrâneo modificado se mostrou capaz de modificar a microbiota bacteriana intestinal dos pacientes com CCL, o que melhora o perfil dos biomarcadores da doença de Alzheimer no liquor. A dieta da American Heart Association modula de forma diferente a microbiota intestinal de pacientes com CCL em comparação com a dieta cetogênica modificada, sendo que a MMKD foi superior em 6 semanas.
Dos Santos Guilherme M et al (2020)	Estudo clínico realizado com 39 camundongos 5XFAD submetidos inicialmente a 4 semanas de dieta sem glúten e sem ATIs. Posteriormente divididos em 4 grupos de forma aleatória e implementadas diferentes regimes por 8 semanas. Um grupo permaneceu na dieta inicialmente aplicada O segundo recebeu um dieta sem glúten e com baixo teor de ATIs. O terceiro grupo recebeu uma dieta composta por glúten enriquecido com ATIs e o último uma dieta com glúten contendo ATIs.	Avaliar as alterações metabólicas, comportamentais, inflamatórias quando comparados roedores com regimes dietéticos com e sem ATIs por 8 semanas.	Em camundongos, inibidores dietéticos da amilase de tripsina exacerbaram a doença inflamatória intestinal, e na DA a inflamação e resistência à insulina contribuíram afetando o início e a progressão de tais distúrbios. Mudanças na nutrição e/ou na microbiota intestinal são capazes de desempenhar alterações na morfologia intestinal, estimular neuroinflamação e até neurodegeneração. Dieta contendo ATIs em comparação ao consumo médio diário de trigo são capazes de agravar a patologia e as disfunções neurológicas

			na DA em camundongos
Akbari et al. (2016)	Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado de 12 semanas com 30 participantes, que receberam suplementação com probióticos, como iogurte, kefir e outros	Analisar se a suplementação com probióticos tem efeitos sobre a cognição, biomarcadores e na patogênese dos pacientes com DA.	Probióticos e fórmulas nutricionais especializadas aparentemente tem um efeito positivo na cognição
Nieraad, H et al (2020)	Trata-se de um estudo no qual foram aplicadas dietas experimentais suplementadas ou não com vitamina B em camundongos knock-in por 8 semanas. Após isso foram analisadas amostras de urina e soro utilizando método LC-MS/MS.	Analisar deposição de placas amiloides em camundongos, o desempenho cognitivo e amostras de cérebro imuno-histoquímicas frente a dietas deficientes ou não de vitamina B a fim de avaliar o papel da HCys e HCA na patogênese e desenvolvimento da DA.	Camundongos com dieta com deficiência de vitamina B tiveram elevação dos níveis séricos de HCys e HCA após 8 semanas de dieta experimental.
Filippini T et al (2020)	O estudo analisa grupos de pessoas recém diagnosticadas com demência de início precoce (EOD) e seus estilos de vida, incluindo a dieta. Foram feitos questionários de frequência alimentar, sobre fatores pessoais, clínicos e ocupacionais.	Investigação do risco de EOD em uma população italiana e a relação com seus hábitos alimentares	Foi concluído que o alto consumo de cereais, laticínios e alguns tipos de doces foram relacionados com um efeito prejudicial no risco de EOD; enquanto que a ingestão de alguns tipos de peixe vegetais, frutas secas e chocolates pode ser benéfica. Há também evidências no estudo que a adesão à Intervenção mediterrânea-DASH para Retardo neurodegenerativo (MIND), para benefícios no retardo neurodegenerativo, pode sim reduzir o risco de demência de início precoce (EOD).
Taylor, M., K., et. al., (2018).	Estudo clínico com 15 pacientes diagnosticados com Doença de Alzheimer (DA), os quais foram divididos de acordo com a classificação clínica de demência (CCD) e receberam intervenção dietética, chamada de VHF-KD (muito alto teor de gordura).	Avaliar a viabilidade da implementação da intervenção VHF-KD nos pacientes com DA e analisar os efeitos da intervenção dietéticas na cognição.	Ao final, apenas 10 pacientes completaram o ensaio. Dentre os quais, 5 não obtiveram sucesso na implementação da dieta proposta e desistiram no primeiro mês de estudo. Nos 10 pacientes que completaram o estudo, todos conseguiram alcançar a cetose urinária e nenhum deles alcançou a ingestão de 100% do volume alvo de TCM (suplemento incluso na dieta). Porém, registrou-se melhora média de 5,3 pontos no ADAS-Cog (Subescala Cognitiva) até o final do estudo. Além disso, o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) dos pacientes também demonstrou melhora significativa.
Shi, L., et. al., (2017).	Estudo clínico realizado a partir de autópsia de placas frontais, temporais, parietais, entorrinais e hipocampais de 33 indivíduos inscritos no programa de doação do país.	Investigar a característica metabólica periférica da cetogênese hepática da doença de Alzheimer em estágio inicial.	O ensaio demonstrou a presença de um fator inflamatório hepático que aumenta a cetogênese através da fosforilação da p38, induzindo translocação do NF-kB p65 o que gera aumento

			na transcrição de HMGCS2. Tais resultados sugerem um novo mecanismo metabólico periférico que justifique a produção aumentada de cetona e apresenta um fenótipo da doença em estágio inicial que pode ser usado para diagnosticá-la.
Ota, M., et. al., (2018).	Ensaio clínico duplo cego realizado com 20 pacientes (11 homens e 9 mulheres) japoneses com DA moderada submetidos a dois estudos. O primeiro todos os pacientes participaram e foi analisado o efeito de uma única dose de fórmula cetogênica na função cognitiva. O segundo foi um estudo longitudinal aberto de 12 semanas que contou com a participação de 16 dos pacientes nos quais foi aplicada uma dieta com maior ingestão de TGCM.	Analisar o efeito de uma fórmula cetogênica baseada em triglicerídeos de cadeia média (TCM) na função cognitiva de pacientes com a doença de Alzheimer.	No primeiro ensaio, por mais que os níveis plasmáticos de corpos cetônicos (CC) apresentaram aumento 120 minutos após ingestão única da fórmula cetogênica, não houve diferença significativa em nenhum teste cognitivo em comparação ao grupo placebo. No ensaio subsequente, na ingestão crônica da fórmula, os pacientes demonstraram melhoras significativas nos testes de cognição aplicados.
NEWPORT, Mary T. et al (2015)	Trata-se de um ensaio clínico com um paciente do sexo masculino, caucasiano com 63 anos. Possui DA esporádica por 12 anos e tem como objetivo avaliar a suplementação oral de KME como um novo tratamento que tem como base a hipercetonemia.	Avaliar a suplementação oral de KME como um novo tratamento que tem como fundamento a hipercetonemia	MEEM melhorou 12 pontos. Melhora na participação social, descoberta de palavras e recordação de eventos recentes. Melhora cognitiva com melhora do resultado nas avaliações
Gustafson DR et al (2020)	Estudo observacional prospectivo multiétnico sobre envelhecimento e demência em pessoas com mais de 65 anos; a ingestão alimentar foi analisada por um questionário.	Análise das associações entre o risco de DA e dieta composta por ácidos graxos e colesterol.	A dieta composta por grande quantidade de ácidos graxos poli-insaturados de longa cadeia está associada a um menor risco de doença de Alzheimer (DA). De acordo com os resultados, a maior ingestão de ácido docosahexaenóico (DHA) e ácido eicosapentaenóico (EPA) são protetoras para DA.

Fonte: Autores.

4. Discussão

4.1 Dietas baseadas em aumento de cetogênese

Entre as dietas que promovem aumento de cetogênese, a dieta cetogênica está entre as mais famosas. É composta de uma dieta muito rica em gorduras e pobre em carboidratos, tendo a redução desse grupo alimentar para $\leq 10\%$ do total energético ingerido. Essa restrição ocasiona uma mudança sistêmica do metabolismo da glicose para o metabolismo dos ácidos graxos, o que produz corpos cetônicos. Estes são utilizados como fonte de energia no organismo, e também, no sistema nervoso central (Rusek et al., 2019).

O fígado é o principal órgão responsável pela produção desses metabolitos, e acredita-se que os neurônios da pessoa com DA possam utilizar corpos cetônicos periféricos derivados do fígado, pois nos estágios iniciais da doença o fator inflamatório hepático aumenta a cetogênese devida à ativação de 3-hidroxi-3-metilglutar-CoA sintase 2 (HMGCS2), sugerindo assim, um possível início precoce do fenótipo da DA (Shi et al., 2017). Assim, ocorre uma melhora do metabolismo cerebral e produção de ATP mitocondrial, além de uma redução da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), proporcionando um efeito antioxidante e melhorando assim a resposta anti-inflamatória e a atividade de fatores neurotróficos (Jia et al., 2014).

Destarte, considerando que a DA tem causas multifatoriais, tais como genética, metabólicas, imunes e inflamatórias, alimentos cetogênicos podem ser capazes de reduzir o avanço da doença, uma vez que promovem cascatas bioquímicas importantes no controle desse agravo (Gasior et al., 2006). Corpos cetônicos exercem efeitos nos processos inflamatórios por inibirem a ativação de fatores nucleares específicos de células B, resultando na regulação negativa da enzima COX2 e expressão de óxido nítrico sintase, envolvidos no aumento da resposta imune, ocorre também diminuição de expressão de citocinas, como IL-1b e TNF-a (Rusek et al., 2019).

O comprometimento das funções cognitivas progressivo da DA foi associado a redução da captação e metabolismo da glicose, visto que a menor captação de glicose pode contribuir para o desenvolvimento da neuropatologia do Alzheimer (Rusek et al., 2019). Desse modo, dietas com altos índices glicêmicos estão associados ao aumento da resistência à insulina, logo, ao maior risco de desenvolvimento da DA. Todas essas situações seriam atenuadas na implementação de alimentos indutores da cetogênese (Rusek et al., 2019)

Quanto ao metabolismo da glicose o estudo de Shi et al., (2017) obteve amostras com níveis maiores de beta hidroxibutirato (BHB) na DA e no CCL, além de, níveis altos de HMGCS2 (hidroximetilglutail coA sintase 2), enzima envolvida na geração de BHB no fígado, e de fatores hepáticos inflamatórios, que aumenta a transcrição de BHB, o que ocasiona uma potencialização da cetogênese.

O estudo de Newport et al., (2015), apresentou avaliação quanto às funções cognitivas, para isso, foi avaliado um paciente com DA foi submetido a uma bebida de óleo de coco e alguns meses depois, a uma com óleo de coco e triglicerídeos de cadeia média (TGCMs), um ano após, uma bebida mista composta de cetona (25%), xarope (50%) e água (25%). Durante as primeiras duas etapas do estudo, ocorreu melhora no estado cognitivo, além de avanços na recordação, participação social, descoberta de palavras e do quadro geral da DA. No último estágio do estudo, mediante uso de dieta rica em cetona monoéster, ocorreu melhora do humor, das funções cognitivas, tomada de decisão, habilidades manuais e nas rotinas diárias.

O estudo de Ota et al., (2019) demonstrou também alguns efeitos cognitivos frente a administração de fórmula cetogênica baseada em triglicerídeos de cadeia média em pacientes com DA leve a moderada. Nestes foram administradas doses únicas e permanentes, sem aumento de concentrações por 12 meses em dois grupos de pacientes. Ambos ingeriram fórmulas de TGCMs (Ketonformula), porém um dos grupos recebeu a amostra com cerca de 16g a mais. Embora bons resultados tenham sido observados em ambos os grupos, aquele com maior oferta de TGCMs apresentou melhora nos testes de

memória lógica imediata, codificação e dígito de símbolos, além de melhora nos testes de memória lógica tardia ao final de oito semanas de estudo.

Efeitos positivos também foram observados no estudo de Taylor et al., (2017) realizado junto a 15 participantes com DA que passaram por uma mudança dietética por três meses com baixa de carboidratos e alta de gorduras, sendo a maior parte composta por triglicerídeos de cadeia média, administrados de forma gradativa. Os pacientes que persistiram no estudo obtiveram melhora do DA e no estado cognitivo.

Alterações no trato gastrointestinal, especialmente na microbiota, também apresentam relação com a patogênese da DA por sua relação com inflamação periférica. Visando analisar a influência que os alimentos indutores da cetogênese desempenham na microbiota intestinal, o estudo de Napgal et al., (2020) designou participantes aleatoriamente tanto com comprometimento cognitivo leve (CCL) quanto cognitivamente normais (CN) e aplicou uma dieta cetogênica de estilo mediterrâneo modificado (MMKD) ou a intervenção da American Heart Association Diet (DASH) por seis semanas. A MMKD era composta por uma dieta pobre em carboidratos (menos de 20g), alimentos com alto teor de gorduras saudáveis e com baixa gordura saturada, carnes magras e demais alimentos ricos em nutrientes, mas pobre em carboidratos, respeitando a ingestão de 10% da ingestão calórica total. Já a DASH era composta por baixo teor de gordura (em torno de 40g) e alto teor de carboidratos (50% a 60% da ingestão calórica total), além de frutas, vegetais e fibras.

Após intervenção dietética de seis semanas de MMKD e DASH foi observado por Napgal et al., (2020) que a MMKD imprimiu maior efeito geral no microbioma do que a DASH, tendo modulado a microbiota de forma mais ampla. Já na alfa diversidade da microbiota, a MMKD não apresentou grandes mudanças em indivíduos CN, porém nos pacientes com CCL houve um aumento. A dieta DASH aumentou ligeiramente a diversidade de fungos em ambos os grupos. Desta maneira, conclui-se que quando comparadas as dietas, a MMKD causou alteração na composição do microbioma a nível de filo, família e gênero mais relevante.

Outrossim, o estudo demonstrou que a dieta MMKD foi capaz de melhorar perfis metabólicos periféricos, perfusão cerebral e captação de corpos cetônicos cerebrais, que teriam um potencial terapêutico para prevenção de distúrbios neurodegenerativos relacionados ao envelhecimento. Essa dieta também melhorou o perfil de marcadores patológicos da DA no LCR, pelo aumento de A β 42 e diminuição da tau total. Além disso, pacientes com CCL apresentaram modificações na microbiota com o emprego da dieta MMKD que se correlacionam com melhora do perfil de biomarcadores de DA no LCR. Entretanto, o estudo não demonstrou se houveram realmente alterações benéficas no microbioma durante a implementação da dieta.

Destarte acrescenta-se que o uso de probióticos também tem potencial para desempenhar efeitos benéficos sobre a microbiota intestinal, se relacionando dessa forma com diminuição da inflamação periférica. Confirmando isso, estudo de Akbari et al (2016) realizado com 30 pacientes com DA que receberam 200 ml/dia de leite probiótico contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus fermentum* por 12 semanas resultou em uma melhora da função cognitiva, em comparação ao grupo controle, além de efeitos favoráveis nos marcadores do metabolismo da insulina e níveis de triglicerídeos nos pacientes com DA.

4.2 Dieta Mediterrânea

Não obstante, estudos envolvendo hábitos alimentares que incluem alto consumo de hortaliças, frutas e peixes, alimentos ricamente incluídos na dieta mediterrânea; e padrões alimentares como dietas para tratamento de hipertensão foram associadas com o retardo do declínio cognitivo e redução do risco de demência em todas as idades (Filippini et al., 2020).

Nesse contexto, estudo realizado com pacientes recém diagnosticados com demência de início precoce (EOD), buscou analisar quais alimentos e dietas tinham relação com o aumento do risco de desenvolver EOD e quais traziam benefícios para

tal doença (Filippini et al, 2020). Foram calculados três padrões de dieta: dieta mediterrânea grega (GM), as abordagens dietéticas para parar a hipertensão (Dietary Approaches to stop hypertension – DASH) e a dieta mediterrânea-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND), que é um híbrido entre as dietas mediterrânea e DASH) (Filippini et al., 2020).

Como principais resultados, verifica-se que na avaliação da relação entre hábitos alimentares e risco de demência, foi contemplado que dietas em grande quantidade de produtos à base de cereais, laticínios e alguns tipos de doce foram associados negativamente ao risco de EOD; enquanto que o consumo de frutas secas, vegetais e chocolate foram benéficos. Foi encontrado um efeito protetor relacionado a ingestão de alimentos ricos em substâncias bioativas, como os polifenóis, extremamente presentes em frutas, vegetais, café/chá, cacau e vinho, por essa razão, foram relacionados a um papel benéfico no declínio cognitivo. O consumo de ácidos graxos ômega-3, através da ingestão de peixe, foi associado a melhores capacidades cognitivas (Filippini et al., 2020).

Em relação aos padrões alimentares e dietas mais específicas segundo Filippini et al., (2020), foram encontrados efeitos protetores sobre o risco de EOD com altos níveis de adesão à Dieta grega-mediterrânea e na DASH. No entanto, a única dieta que fortemente demonstrou prever melhor a incidência de comprometimento cognitivo ou declínio cognitivo foi o padrão MIND, que se mostrou superior se comparada às outras mencionadas. Os três padrões alimentares descritos têm semelhanças, pois enfatiza alimentos in natura e a base de plantas, e limitam a ingestão de produtos de origem animal que são compostos por alto teor de gorduras saturadas. Porém, a dieta MIND tem um padrão mais distinto, uma vez que atribui efeitos benéficos à ingestão de queijo, vegetais e folhas verdes, frutas vermelhas e frituras, se ingeridas nas quantidades adequadas (Filippini et al., 2020).

Ainda no contexto de alimentos que fazem parte da dieta mediterrânea, outro estudo segundo E Silva et al., (2020), que buscou relacionar o consumo de proteínas (carne e peixes) por pacientes com DA, observou que a ingestão foi diária em 69% dos pacientes. O consumo foi majoritariamente de carne vermelha, considerada ótima fonte de vitamina B12, a qual pode estar diminuída em idosos devido a situações fisiológicas ou farmacológicas. Trata-se de um consumo importante, uma vez que a deficiência dessa vitamina apresenta relação com alterações neurológicas e o desenvolvimento da demência e DA (E Silva et al., 2020).

Os peixes eram a segunda proteína mais consumida, especialmente os de água fria (mais indicados na dieta mediterrânea), que apresentam quantidades adequadas de ácido docosaenoico, ácido graxo que demonstrou efeito na redução do nível do risco de demência por diminuir a inflamação a nível celular (E Silva et al., 2020).

4.3 Componentes alimentares como moduladores da DA

Através de um estudo populacional multiétnico prospectivo de Gustafson et al., (2020) foi observado que dois ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, o ácido docosahexaenóico (DHA) e o ácido eicosapentaenóico (EPA) foram protetores contra o desenvolvimento da DA e outras demências. Compostos como o ômega-3, ômega-6, vitamina E e folato, bem como a dieta mediterrânea rica nos ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa foram relacionados com o menor risco de DA, pois são importantes para a síntese da membrana celular e do sistema nervoso, bem como para integridade das células neuronais, saúde sináptica e plasticidade sináptica. Estudos experimentais demonstraram que a deficiência de DHA no cérebro torna os dendritos vulneráveis a amiloide Beta e a longo prazo leva ao comprometimento cognitivo leve. Logo, também foi concluído que o consumo desses alimentos é mais eficiente se feito no início da evolução da doença (Gustafson et al., 2020).

No entanto, contrariando as evidências apresentadas nas pesquisas anteriores, também foram feitos outros estudos que alegam não haver a proteção contra DA através de ingestão dietética de EPA e DHA. Da mesma forma, não obtiveram evidências significativas de que a ingestão de peixes gordurosos ou ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa e ômega 3

causaram uma mudança cognitiva ao longo de seis anos de acompanhamento em homens idosos, também foi verificado que esses alimentos não possuem efeitos na função cognitiva em adultos com depressão leve a moderada em 12 semanas (Gustafson et al., 2020).

Outros componentes estudados foram os inibidores de tripsina de amilase de trigo (ATIs), que são comuns em proteínas dietéticas de cereais contendo glúten, como trigo, centeio e cevada. Essa substância é ligante de receptor toll-like 4 e resistente a proteases intestinais, o que ocasiona um estado inflamatório intestinal após consumo. Como estudos recentes sugerem que inflamação periférica também se mostrou relevante na patologia da DA, alterações intestinais, como na microbiota, seriam capazes de agravar a neuroinflamação e até mesmo a neurodegeneração (Guilherme et al., 2020).

Corroborando com tal hipótese, um estudo realizado com camundongos mostrou que ATIs juntamente com uma dieta com quantidades de glúten normais apresentou um aumento da disfunção metabólica, o que ocasionou mudanças na arquitetura intestinal, causou certa diminuição das habilidades cognitivas dos camundongos (Guilherme et al., 2020). Além disso, encontrou-se as primeiras evidências que reações imunes periféricas, como as que ocorrem dentro do intestino, podem afetar o estado inflamatório do cérebro, assim, as atividades pró-inflamatórias dos ATIs poderiam provocar déficits semelhantes aos da DA em camundongos (Guilherme et al., 2020).

Avaliando o comprometimento cerebral, foram mostrados os efeitos dos ATIs no hipocampo, diretamente relacionado a DA (Guilherme et al., 2020). A suplementação da dieta contendo glúten e altas quantidades de ATIs resultou em desempenho comportamental prejudicado, com aumento do processo degenerativo no hipocampo. Ainda em dietas contendo glúten/alta de ATIs ocorreu um leve aumento na deposição de A β -amiloide no hipotálamo, mas não acredita-se que isso seja significativo, ao contrário do que ocorreu no córtex, onde o depósito de $\alpha\beta$ -amilóide se mostrou mais relevante, causando alterações consideráveis (Guilherme et al., 2020).

Assim, o estudo citado por Guilherme et al., (2020) demonstrou as primeiras evidências que uma dieta contendo ATIs comparável ao consumo humano diário médio de trigo é capaz de agravar características envolvidas na patologia do Alzheimer. Porém o autor ressalta que não é possível concluir que ocorram realmente piora das deficiências comportamentais, visto que muitos fatores estão envolvidos, como reações imunes dentro do intestino, a arquitetura intestinal e a funcionalidade e composição da microbiota. Outra limitação do estudo, deve-se ao fato do mesmo ter sido realizado com camundongos, uma vez que a complexidade das alterações e da doença em si são deveras maiores em humanos (Guilherme et al., 2020). Todavia, os achados, de modo geral, sugerem a ideia de que os processos neurodegenerativos em pessoas com risco de DA podem ser atenuados se houver uma redução na ingestão de ATIs/gluten.

Em busca de outros componentes capazes de modular a patogênese da Doença de Alzheimer, o aminoácido endógeno homocisteína, chamado também de hiperhomocisteína (HCys) foi estudado. O HCys está aumentado significativamente em pacientes com DA, sendo assim, questiona-se se esse componente é um possível contribuinte na complexa patologia do Alzheimer, visto que, observou-se efeitos prejudiciais sobre o cérebro. Ademais, o metabólito oxidativo ácido homocisteico (HCA) também desempenha papel neurotóxico, sendo até mais potente, podendo contribuir para demência através do estresse oxidativo. Este quadro é impulsionado pela deficiência de vitamina B (especialmente B6, B12 e folato), de modo que, intervenções dietéticas seriam potencialmente benéficas. Os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) também estão ligados ao metabolismo dos HCys, e também está sugerido sua ligação com a patologia da DA (Nieraad et al., 2020).

As vitaminas do complexo B reduziram os níveis de HCys, e posteriormente teriam potencial de diminuir a taxa de atrofia cerebral e declínio cognitivo nos pacientes com DA (Nieraad et al., 2020). Porém, como ainda existem controvérsias, buscando solucionar tais dúvidas, foi realizado um estudo exploratório animal em camundongos knock-in concentrado no papel da hiper-homocisteína causado pela deficiência de vitamina B por uma bateria de testes comportamentais versátil, acompanhada de uma análise dos níveis de HCys/HCA e da carga de placa A β (Nieraad et al., 2020).

No estudo foi observado déficits cognitivos muito leves. Os diferentes grupos de camundongos analisados tiveram alterações pouco expressivas, mesmo dentro do mesmo grupo. Analisando os diferentes sexos, não obtiveram grandes resultados diferenciais. A ração que era deficiente em vitamina B causou 50 vezes mais HCys séricos e urinários e 10 à 20 vezes mais HCA sérico e urinário se comparado com os camundongos alimentados com dieta controle. Já a suplementação de vitamina B e PUFAs, foi capaz de reduzir HCys e HCA abaixo dos níveis dos camundongos. Assim, as intervenções dietéticas que consistem na suplementação de vitamina B e/ou PUFAs não modificaram o desempenho cognitivo dos camundongos para DA, e nem a dieta deficiente em vitamina B ou a suplementada alterou de forma significativa a deposição de placas $\alpha\beta$ -amiloide no cérebro (Nieraad et al., 2020).

5. Conclusão

Consoante aos dados da literatura avaliados neste trabalho, foi concluído que as dietas com alimentos indutores da cetogênese, dieta mediterrânea, bem como suas variações, como a dieta mediterrânea-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) e a dieta cetogênica de estilo mediterrâneo modificado (MMKD), foram as formas de alimentação mais bem sucedidas no que tange a prevenção, proteção e tratamento não farmacológico da Doença de Alzheimer, tanto no que diz respeito a efeitos diretos em áreas cerebrais, quanto na microbiota intestinal, relacionada indiretamente com a patogênese da DA. Vale enfatizar, que as presentes dietas são as que mais apresentaram evidências conclusivas e comprometimento com estudos científicos não só no campo da DA, mas também no Comprometimento Cognitivo Leve.

Mediante a análise das demais dietas ou alimentos capazes de influenciar na DA, nota-se a necessidade de mais evidências, especialmente no campo da pesquisa em humanos, visto que componentes como os inibidores de tripsina amilase de trigo e a hiperhomocisteinemia apresentaram estudos apenas em animais, e estes ainda são escassos. Assim, faz-se necessário mais pesquisas quanto a estes cenários alimentares para concluir de fato se apresentam ou não influencia no desenvolvimento da DA.

Frente ao exposto, obteve-se o alcance dos objetivos propostos que buscavam analisar a influência da alimentação e nutrição contra o agravo da DA. A metodologia foi eficiente, especialmente na dieta cetogênica que apresenta mais dados na literatura. As demais dietas e componentes alimentares analisados necessitam de mais materiais para uma análise mais profunda e assertiva.

Referências

- Akbari, E., Asemi, Z., Daneshyar Kakhaki, R., Bahmani, F., Kouchaki, E., Tamtaji, O. R., Hamidi, G. A., & Salami, M. (2016). Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 256.
- Balbino, C. de S. (2021). A influência da alimentação no tratamento da doença de alzheimer / The influence of food in the treatment of alzheimer's disease. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(3), 10279–10293.
- Dos Santos Guilherme, M., Zevallos, V. F., Pesi, A., Stoye, N. M., Nguyen, V. T. T., Radyushkin, K., Schwiertz, A., Schmitt, U., Schuppan, D., & Endres, K. (2020). Dietary Wheat Amylase Trypsin Inhibitors Impact Alzheimer's Disease Pathology in 5xFAD Model Mice. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6288.
- E Silva, S. V., Cleide, F., Silva, S., Silva, C., & Alexandre Coelho Serquiz. (2020). Consumo alimentar de idosos com doença de alzheimer. *Revista Brasileira de Ciências Do Envelhecimento Humano*, 17(1).
- Filippini, T., Adani, G., Malavolti, M., Garuti, C., Cilloni, S., Vinceti, G., Zamboni, G., Tondelli, M., Galli, C., Costa, M., Chiari, A., & Vinceti, M. (2020). Dietary Habits and Risk of Early-Onset Dementia in an Italian Case-Control Study. *Nutrients*, 12(12), 3682.
- Galvão, M. C. B., & Ricarte, I. L. M. (2019). Revisão Sistemática Da Literatura: Conceituação, Produção E Publicação. *Logeion: Filosofia Da Informação*, 6(1), 57–73. <https://doi.org/10.21728/logeion.2019v6n1.p57-73>
- Gasior, M., Rogawski, M. A., & Hartman, A. L. (2006). Neuroprotective and disease-modifying effects of the ketogenic diet. *Behavioural pharmacology*, 17(5-6), 431–439.

- Gustafson, D. R., Bäckman, K., Scarmeas, N., Stern, Y., Manly, J. J., Mayeux, R., & Gu, Y. (2020). Dietary fatty acids and risk of Alzheimer's disease and related dementias: Observations from the Washington Heights-Hamilton Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP). *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 16(12), 1638–1649.
- Jia, J., Wang, F., Wei, C., Zhou, A., Jia, X., Li, F., Tang, M., Chu, L., Zhou, Y., Zhou, C., Cui, Y., Wang, Q., Wang, W., Yin, P., Hu, N., Zuo, X., Song, H., Qin, W., Wu, L., & Li, D. (2014). The prevalence of dementia in urban and rural areas of China. *Alzheimer's & Dementia*, 10(1), 1–9.
- Kelley, B. J., & Petersen, R. C. (2007). Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurologic clinics*, 25(3), 577–v.
- Martinez, D. C. L. (2020). Microbiota intestinal, disbiose, nutrição e Doença de Alzheimer: existe alguma relação? 82 f. Monografia (Especialização) - Curso de Neurociências e Suas Fronteiras, Universidade Federal de Minas Gerais.
- Nagpal, R., Neth, B. J., Wang, S., Mishra, S. P., Craft, S., & Yadav, H. (2020). Gut mycobiome and its interaction with diet, gut bacteria and alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment: A pilot study. *EBioMedicine*, 59, 102950.
- Na, M., De, D., Leite, A., Nogueira, J., Gomes, Rangel, L., Souza, V., Rocha, S., & De. (2020). Página | 1 IMPACTO DA DIETA DO. *Revista Interdisciplinar Do Pensamento Científico*, 6(3), 1-12.
- Newport, M. T., VanItallie, T. B., Kashiwaya, Y., King, M. T., & Veech, R. L. (2015). A new way to produce hyperketonemia: use of ketone ester in a case of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 11(1), 99–103.
- Nieraad, H., de Bruin, N., Arne, O., Hofmann, M. C. J., Schmidt, M., Saito, T., Saido, T. C., Gurke, R., Schmidt, D., Till, U., Parnham, M. J., & Geisslinger, G. (2020). Impact of Hyperhomocysteinemia and Different Dietary Interventions on Cognitive Performance in a Knock-in Mouse Model for Alzheimer's Disease. *Nutrients*, 12(11), 3248.
- Ota, M., Matsuo, J., Ishida, I., Takano, H., Yokoi, Y., Hori, H., Yoshida, S., Ashida, K., Nakamura, K., Takahashi, T., & Kunugi, H. (2019). Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*, 690, 232–236.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D. D., et al. A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatórios de revisões sistemáticas *BMJ* 2021; 372 :n71 . 10.1136/bmj.n71
- Patterson, C. (2018). World Alzheimer Report 2018: The State of the Art of Dementia Research: New Frontiers; Alzheimer's Disease International (ADI).
- Rusek, M., Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M., & Czuczwar, S. J. (2019). Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 20(16), 3892..
- Schilling, L. P., Balthazar, M. L. F., Radanovic, M., Forlenza, O. V., Silagi, M. L., Smid, J., Barbosa, B. J. A. P., Frota, N. A. F., Souza, L. C. de., Vale, F. A. C., Caramelli, P., Bertolucci, P. H. F., Chaves, M. L. F., Brucki, S. M. D., Damasceno, B. P., & Nitrini, R.. (2022). Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, 16(3), 25–39.
- Sereniki, A., & Vital, M. A. B. F. (2008). A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista de Psiquiatria Do Rio Grande Do Sul*, 30(1).
- Shi, L., Zhao, D., Hou, C., Peng, Y., Liu, J., Zhang, S., Liu, J., & Long, J. (2017). Early interleukin-6 enhances hepatic ketogenesis in APPSWE/PSEN1dE9 mice via 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2 signaling activation by p38/nuclear factor κB p65. *Neurobiology of aging*, 56, 115–126.
- Takahashi, R. H., Nagao, T., & Gouras, G. K. (2017). Plaque formation and the intraneuronal accumulation of β-amyloid in Alzheimer's disease. *Pathology international*, 67(4), 185–193.
- Taylor, M. K., Sullivan, D. K., Mahnken, J. D., Burns, J. M., & Swerdlow, R. H. (2017). Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.)*, 4, 28–36.