

O papel dos corpos cetónicos nas doenças neurodegenerativas

The role of ketone bodies in neurodegenerative diseases

Carina Sofia Magalhães Barbosa

ORIENTADO POR: DR.ª MARÍLIA FERREIRA

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2022



Resumo

As doenças neurodegenerativas são caracterizadas pela perda de atividade dos neurónios cerebrais, causando comprometimento progressivo da função cognitiva. A Doença de Alzheimer, caracterizada por perda de memória, sobretudo a curto prazo, e a Doença de Parkinson, caracterizada por tremor em repouso, são as doenças neurodegenerativas mais prevalentes em todo o mundo. Os principais mecanismos que ocorrem nestas patologias são a acumulação intracelular de proteínas, hipometabolismo cerebral, neuroinflamação, excitotoxicidade, stress oxidativo e disfunção mitocondrial.

Atualmente, existe evidência de que a dieta cetogénica, os suplementos cetogénicos e os ésteres de cetona exógenos podem proporcionar benefícios no tratamento de doenças neurodegenerativas assumindo-se que, a sua utilidade no tratamento, derive do β -hidroxibutirato. Para além disto, tem-se observado que a cetose é um mecanismo necessário para se observar melhorias cognitivas.

Os principais efeitos adversos que resultam destas abordagens nutricionais são sobretudo gastrointestinais, sendo que o risco de desnutrição e de sarcopenia são também fatores de preocupação nestas patologias, tendo em conta a faixa etária que abrangem.

Em suma, os corpos cetónicos podem proporcionar benefícios no tratamento de doenças neurodegenerativas, e alguns estudos apontam-nos como opção terapêutica coadjuvante nestas patologias.

Palavras-chave:

Corpos cetónicos, dieta cetogénica, Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson.

Abstract

Neurodegenerative diseases are characterized by the loss of activity of brain neurons, causing progressive impairment of cognitive function. Alzheimer's disease, characterized by memory loss, especially the short term one, and Parkinson's disease, characterized by tremor at rest, are the most prevalent neurodegenerative diseases worldwide. The main mechanisms that occur in these pathologies are intracellular accumulation of proteins, cerebral hypometabolism, neuroinflammation, excitotoxicity, oxidative stress and mitochondrial dysfunction.

Currently, there is evidence that the ketogenic diet, ketogenic supplements and exogenous ketone esters may provide benefits in the treatment of neurodegenerative diseases, assuming that their usefulness in the treatment derives from β -hydroxybutyrate. In addition, it has been observed that ketosis is a necessary mechanism to observe cognitive improvements.

In conclusion, ketone bodies can provide benefits in the treatment of neurodegenerative diseases, and some studies point to them as an adjuvant therapeutic option in these pathologies.

Keywords:

Ketone bodies, ketogenic diet, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

α -S - α -sinucleína

AC-1202 - ácido cetónico 1202

ACA - acetoacetato

ADAS-Cog - *Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale*

ApoE4 - variante épsilon 4 da apolipoproteína E

β -A - proteína β -amilóide

β -HB - β -hidroxibutirato

CC - corpos cetónicos

CTEM - cadeia transportadora de eletrões mitocondrial

DA - Doença de Alzheimer

DC - Dieta Cetogénica

ADN - Ácido desoxirribonucleico

DND - doenças neurodegenerativas

DP - Doença de Parkinson

ERO - espécies reativas de oxigénio

HC - hidratos de carbono

SNC - Sistema Nervoso Central

TCM - Triglicerídeos de Cadeia Média

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	iii
Sumário	iv
Introdução.....	1
Metodologia.....	2
Intervenções nutricionais para o aumento da concentração de corpos cetónicos em circulação	3
Fisiologia da cetose.....	4
Doenças neurodegenerativas.....	5
Hipometabolismo cerebral da glicose.....	7
Disfunção mitocondrial e acumulação intracelular de proteínas	8
Neuroinflamação	9
Impacto dos corpos cetónicos nas doenças neurodegenerativas.....	9
Efeitos adversos e consequências da implementação da dieta cetogénica....	13
Conclusões e perspetivas	14
Referências	16

Introdução

As doenças neurodegenerativas (DND) são caracterizadas pela perda de atividade dos neurónios cerebrais, causando comprometimento progressivo da função cognitiva, não existindo, atualmente, terapêuticas eficazes para o seu controlo clínico^(1, 2). A Doença de Alzheimer (DA), caracterizada por perda de memória, sobretudo a curto prazo, e a Doença de Parkinson (DP), caracterizada por tremor em repouso, são as DND mais prevalentes e de crescimento mais rápido em todo o mundo⁽³⁾.

A DA é a forma mais comum de demência, cuja incidência e prevalência aumenta com a idade, duplicando a cada 5 anos após a 6ª década de vida⁽⁴⁾. Já a DP é a segunda DND mais comum, cuja prevalência tem vindo a aumentar nas últimas 3 décadas⁽⁵⁾. A acumulação de proteínas, neuroinflamação, hipometabolismo cerebral, excitotoxicidade, stress oxidativo e disfunção mitocondrial, são os principais mecanismos que ocorrem nestas patologias^(3, 6-9).

A Dieta Cetogénica (DC) foi utilizada, inicialmente, com o objetivo de reduzir a incidência de crises epiléticas refratárias e, com o tempo, a sua aplicação em outras patologias tem vindo a ser estudada, nomeadamente, nas DND⁽¹⁰⁾. Devido ao contributo energético elevado de lípidos e muito baixo de hidratos de carbono (HC), mimetiza o estado metabólico de jejum, sendo responsável pela indução de cetose⁽¹¹⁾. Para além da DC, outras abordagens nutricionais foram surgindo de forma a aumentar a concentração dos corpos cetónicos (CC) plasmáticos.

O acetoacetato (ACA), β -hidroxibutirato (β -HB) e acetona, são o resultado da cetogénese e podem ser utilizados como substrato energético a nível cerebral, quando a concentração de CC atinge valores acima de 4 mmol/L, mimetizando os

efeitos do jejum e sendo responsável por um conjunto de alterações metabólicas^(10, 12).

Atualmente, a literatura explora a utilização dos CC nas DND de forma mais ampla, observando-se, de forma geral, benefícios terapêuticos em indivíduos com estas patologias. Assim, esta revisão da literatura tem como objetivo identificar e avaliar o papel que os corpos cetônicos desempenham no desenvolvimento e decurso das DND mais comuns - DA e DP.

Metodologia

Para a realização desta revisão temática foram utilizadas as bases de dados *Pubmed*, *Scopus* e *Google Scholar* utilizando, para isso, o seguinte termo de pesquisa ("ketogenic" OR MCT OR "ketone bodies" OR "ketosis") AND ("neurodegenerative disorder" OR "neurodegenerative disease" OR "Alzheimer" OR "Parkinson"). Posteriormente, reduziu-se a pesquisa, com os filtros "Review" e "Systematic Review" e data de publicação "inferior a 5 anos" de forma a enfatizar as publicações mais recentes. Para além disto, foram também utilizadas algumas das referências bibliográficas mais pertinentes do artigos selecionados anteriormente.

Em termos de referências bibliográficas, foi utilizada a ferramenta EndNote 20 e o modelo FCNAUP_2010.

Intervenções nutricionais para o aumento da concentração de corpos cetônicos em circulação

Para além do jejum e da restrição energética, não abordadas nesta revisão sistemática, as DC, os suplementos alimentares cetogénicos e os ésteres e sais de cetona podem aumentar a concentração de corpos cetónicos em circulação⁽¹¹⁾.

A DC, devido ao contributo energético elevado de lípidos e muito baixo de HC, mimetiza o estado metabólico de jejum, uma vez que a baixa contribuição energética dos HC é responsável pelo aumento da β -oxidação lipídica e pela indução da cetose⁽¹¹⁾. Contudo, a adesão a esta dieta é muito difícil de manter e, por isso, surgiram outras estratégias com melhor aplicabilidade, como é o caso dos suplementos cetogénicos.

Os suplementos cetogénicos que contêm triglicerídeos de cadeia média (TCM) induzem a cetose rapidamente após a sua ingestão, uma vez que são absorvidos diretamente pela veia porta e, conseqüentemente, são rapidamente convertidos a CC^(11, 13). Os TCM mais cetogénicos são o ácido caprílico (C8) e o ácido cáprico (C10) que podem ser encontrados no óleo de coco e óleo de palmiste, no entanto, a sua concentração nestes alimentos é relativamente baixa, pelo que, são desenvolvidos suplementos alimentares com maiores concentrações nestes ácidos, de forma a induzir cetose^(11, 14-16).

Outra alternativa para aumentar a concentração de CC é através da ingestão de ésteres e sais de cetona, capazes de aumentar os níveis de CC, em mais do que 1 mmol após a sua ingestão, tendo os ésteres de cetona maior capacidade para este aumento, em comparação com os sais de cetona^(11, 17, 18).

Estas 3 abordagens nutricionais têm sido utilizadas em estudos de DND sendo, a mais comum, a utilização de TCM.

Fisiologia da cetose

O processo de síntese de CC, nomeadamente, ACA, β -HB e acetona, designa-se por cetogénese e ocorre principalmente na matriz mitocondrial de células hepáticas^(10, 12). Apenas o ACA, produzido no fígado, e o β -HB, encontrado principalmente no sangue, são utilizados como substrato energético uma vez que a acetona é um subproduto não metabolizável pelo organismo^(10, 12, 19, 20).

Em condições fisiológicas, a concentração sérica de CC é muito baixa (< 0,3 mmol/L) ^(10, 11). Quando esta concentração é igual ou superior a 0,5 mmol/L, ocorre cetose, e quando atinge valores acima de 4 mmol/L estes tornam-se um substrato energético para o sistema nervoso central (SNC)^(10, 12, 21). A glicemia, embora decresça ao longo do tempo, permanece em níveis fisiológicos (4-6 mmol/L) sendo que contribui para este fenómeno a gliconeogénese, a partir de aminoácidos glicogénicos, nos primeiros dias, e o glicerol, proveniente dos triglicéridos, nos dias seguintes⁽¹⁰⁾.

Já a DC, como mimetiza os efeitos bioquímicos do jejum, resulta em alterações nas concentrações séricas de CC, glicose, insulina, glicagina e ácidos gordos com diminuição da glicose plasmática e do rácio insulina/glicagina que, por consequência, desencadeia uma transição do metabolismo da glicose para o dos ácidos gordos^(10, 12). Após 2-3 dias, a glicogénese é suprimida e as reservas de glicose são insuficientes para suprir as necessidades do SNC passando a ser utilizados, como substrato energético alternativo, os CC, uma vez que o cérebro

apresenta reduzida capacidade para utilizar os ácidos gordos como substrato [\(9, 10, 12\)](#).

Em indivíduos sem alterações do metabolismo da glicose, a concentração de CC atinge um valor máximo de 8 mmol/L, enquanto o pH sanguíneo permanece inalterado (pH = 7,4) [\(10, 22\)](#). Neste caso, ocorre “cetose fisiológica”, diferente da cetoacidose observada em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 1 [\(10, 12\)](#).

Doenças neurodegenerativas

As DND mais comuns são a DA e a DP, ambas caracterizadas pela acumulação intracelular de proteínas, neuroinflamação, neurodegeneração, hipometabolismo da glicose, disfunção mitocondrial e stress oxidativo [\(3, 6-9\)](#).

A DA é a forma mais comum de demência, afetando cerca de 10% dos indivíduos com 65 ou mais anos sendo, inclusive, a idade um fator de risco [\(20, 23-25\)](#). A nível genético, o risco de desenvolvimento da é maior na presença da variante épsilon 4 da apolipoproteína E (ApoE4) e da mutação no gene PSEN1 [\(12, 19, 26-29\)](#).

Caracteriza-se por disfunção da memória e comprometimento cognitivo progressivo cuja principal manifestação é a perda de memória recente [\(20, 23\)](#).

Fisiopatologicamente ocorre acumulação de placas amilóides extracelulares derivadas da proteína β -amilóide (β -A) e massas neurofibrilares intracelulares, contendo proteína tau hiperfosforilada, no hipocampo, sendo que à medida que a doença progride se expande para os neurónios de todo o córtex cerebral [\(20, 23-25\)](#).

O aumento da concentração de β -A e a diminuição da sua depuração, conduz à neurotoxicidade e à perda de neurónios enquanto a diminuição da concentração da proteína tau desfosforilada compromete a regulação da plasticidade e a função

sináptica, uma vez que esta proteína está associada aos microtúbulos^(9, 12, 19, 30). Além disto, defeitos na função mitocondrial parecem alterar o processamento da proteína precursora amilóide favorecendo a produção de β -A^(20, 24, 25).

Atualmente, a terapêutica passa pelo alívio da sintomatologia, uma vez que não existe um tratamento para prevenir o desenvolvimento ou alterar a progressão natural da doença^(12, 19, 26).

A DP é a segunda DND mais comum e ocorre principalmente em sociedades desenvolvidas, em adultos entre os 40 e 70 anos, e o risco de desenvolver DP aumenta com a idade^(6, 8, 20, 23, 31, 32). Soma-se ainda a presença de demência à medida que a doença progride, levando a um maior comprometimento da função cognitiva, ao longo do tempo^(8, 20).

Fisiopatologicamente ocorre degeneração dos neurónios da substância *nigra*, envolvidos na transmissão de dopamina do núcleo basal e do corpo estriado, resultando na disfunção dos circuitos neuronais nas áreas dos gânglios da base e do córtex motor, e na acumulação de α -sinucleína (α -S) sob a forma de corpos de *Lewy*, originando, conjuntamente, distúrbios motores como tremores em repouso, bradicinésia e rigidez muscular, sintomatologia característica da patologia^(9, 20, 32, 33). A progressão da DP está também associada à inflamação, e o stress oxidativo presente parece relacionar-se com distúrbios na cadeia respiratória mitocondrial e com mutações no ácido desoxirribonucleico mitocondrial^(9, 23).

Atualmente, a terapêutica consiste na reposição de dopamina, sendo que tem efeito apenas sobre a sintomatologia, não se observando qualquer efeito neuroprotetor^(20, 31).

Hipometabolismo cerebral da glicose

Tendo em conta as suas dimensões, o cérebro é o órgão com maior demanda energética, sendo que a glicose e os CC podem ser utilizados como substrato energético para satisfazer até 60% das suas necessidades energéticas^(3, 20). Sabe-se que, deficiências na capacidade cerebral de metabolizar a glicose, podem contribuir para a neurodegeneração e que em condições não cetogénicas, o cérebro não é capaz de metabolizar ácidos gordos pelo que é dependente da glicose^(3, 20).

Mesmo em estadios pré-clínicos da doença, observa-se, quer em indivíduos com DA quer com DP, uma disfunção no metabolismo da glicose cerebral mas não do metabolismo de CC e, portanto, estes últimos podem ser uma alternativa de substrato energético no SNC^(3, 20). Na DA, uma das condições mais precocemente observada é, exatamente, o hipometabolismo cerebral da glicose, que resulta da diminuição da atividade do complexo IV da cadeia transportadora de eletrões mitocondrial (CTEM)^(23, 34, 35).

Estudos em animais sujeitos a DC, têm demonstrado um aumento do transportador de monocarboxilato, responsável pelo transporte de CC através da barreira hematoencefálica e da captação cerebral destes, perante um estado de cetose ou jejum^(36, 37). Estes resultados apoiam a hipótese de que os CC podem ser considerados uma fonte energética alternativa quando há alterações no metabolismo da glicose, como é o caso da e DP.

Disfunção mitocondrial e acumulação intracelular de proteínas

A disfunção mitocondrial, conceito que engloba todos os fenótipos mitocondriais mal-adaptativos, é caracterizada pela subprodução de adenosina trifosfato (ATP) e sobreprodução de espécies reativas de oxigénio (ERO)⁽³⁾.

NA DA, a diminuição da atividade do complexo IV da CTEM pode coincidir ou preceder a deposição de β -A^(23, 34, 35).

Na DP, devido à disfunção do complexo I da CTEM ocorre uma diminuição dos níveis de ATP^(3, 38). A α -S pode induzir ou ser induzida por este fenómeno e contribuir para a diminuição do processo de reciclagem celular dependente de ATP que promove a sua eliminação^(39, 40). Para além disto, contém uma sequência-alvo mitocondrial que pode interferir na importação de proteínas mitocondriais e na morfologia das próprias mitocôndrias, contribuindo para a diminuição da síntese de ATP⁽³⁹⁾.

O β -HB, endógeno ou exógeno, pode aumentar a síntese de ATP mitocondrial e diminuir as EROs no cérebro. Por um lado, o β -HB é responsável pelo aumento da diferença entre os potenciais redox dos pares de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NAD^+/NADH) e de coenzima Q (Q/QH_2), e a sua metabolização em succinato, utilizado como substrato no complexo II da CTE, permite fazer um *bypass* ao complexo I, prejudicado na DP^(3, 41). Ambas as situações descritas, levam ao aumento da síntese de ATP. Por outro lado, o aumento do rácio Q/QH_2 diminui o “transporte reverso de eletrões”, responsável pela produção de grande parte de EROs⁽³⁾.

Para além disto, o β -HB é uma molécula sinalizadora que se liga a vários recetores acoplados à proteína G inibindo desacetilases de histonas e contribuindo para uma melhor função mitocondrial^(3, 42).

Neuroinflamação

Estudos recentes têm apontado para o facto de que a neuroinflamação é, simultaneamente, um sintoma das DND e um fator importante do seu desenvolvimento, uma vez que está associada à ativação da microglia e ao aumento da síntese de fatores inflamatórios que resultam na disfunção progressiva das células neuronais⁽²⁰⁾.

Na DA, a deposição de β -A é responsável pela ativação da microglia que, conseqüentemente, contribui para a formação de placas de β -A⁽⁴³⁾. Por sua vez, a β -A, contribui, ainda, para o aumento da proporção de astrócitos neurotóxicos (A1) em relação a astrócitos neuroprotetores (A2)⁽⁴⁴⁾.

No caso da DP, a acumulação de α -S nos astrócitos leva ao aumento da ativação da microglia e da fagocitose, da permeabilidade da barreira hematoencefálica e dos distúrbios energéticos, associados à progressão da doença^(23, 45, 46).

Impacto dos corpos cetónicos nas doenças neurodegenerativas

De acordo com a evidência mais recente, os CC parecem ter benefícios terapêuticos em pacientes com DND, sendo a abordagem mais fácil de implementar e com menor restrição alimentar, a suplementação com TCM, pelo que, há um maior número de evidência científica nesta área.

Croteau et al⁽⁴⁷⁾, observou, em indivíduos com DA ou provável DA leve a moderada, com ingestão de doses progressivas de suplemento cetogénico até atingir as 30 g/dia de TCM, um aumento significativo da captação cerebral de CC, em proporção à sua concentração plasmática, apesar da captação cerebral de glicose permanecer inalterada. Inclusivamente, os CC foram suficientes para compensar

23% do déficit energético cerebral, demonstrando, assim, que os CC podem, efetivamente, ser utilizados como substrato energético e compensar o hipometabolismo cerebral da glicose⁽⁴⁷⁾.

Já em 2009, Henderson et al⁽⁴⁸⁾, isolou o ácido cetónico 1202 (AC-1202), composto por glicerina e ácido caprílico e também designado por tricaprilina, e observou, em indivíduos com DA, que, após 2 horas do seu consumo, os CC séricos aumentaram significativamente cerca de 4 vezes, atingindo 0,39 mmol/dL no 90º dia após a ingestão de 20 g deste isolado. Para além disto, estes indivíduos obtiveram, ao final de 45 dias, pontuações significativamente melhores no *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale* (ADAS-Cog) - escala psiconeurológica utilizada para avaliar a gravidade dos sintomas cognitivos da demência - em relação ao grupo de controlo⁽⁴⁸⁾. Com base neste estudo, a *Food and Drug Administration* declarou que o AC-1202 poderia ser utilizado para o “controlo alimentar de processos metabólicos associados à DA leve a moderada”, sendo comercializado sob a marca *Axona*⁽⁴⁸⁾. A utilização deste isolado, em 2016, demonstrou, efetivamente, que pode ser eficaz na melhoria das funções cognitivas para alguns pacientes, nomeadamente, naqueles com estadio moderado da doença, indicado por um resultado inicial igual ou superior a 14 no *Mini-Mental State Examination*, e sem o alelo Apo E4⁽⁴⁹⁾.

Em 2020, também Xu et al⁽⁵⁰⁾, observou, com a administração de 7,3 g de TCM 3 vezes ao dia em 53 pacientes com DA leve a moderada, ao final de 30 dias, um aumento de 120% da concentração de β -HB sérico e, ao final de 60 dias, um efeito positivo destes TCM na capacidade cognitiva em pacientes sem o alelo Apo E4.

Sabe-se que o benefício da cetose parece estar limitada a indivíduos sem o alelo ApoE4, uma vez que a sua presença impede que os lípidos sejam transportados

eficientemente no cérebro, e que ocorra a eliminação eficiente de placas amilóides^(19, 51-53). No entanto, tem-se observado que, ainda é possível obter benefícios cognitivos em indivíduos portadores deste alelo, quando se associam modificações do estilo de vida (nomeadamente, através de atividade física de baixo impacto semanal) e abordagens cetogénicas duplas⁽¹⁹⁾.

Em 2019, um estudo realizado em 20 indivíduos japoneses com DA leve a moderada, observou que o efeito agudo de 20 g de TCM diários relaciona-se apenas com o aumento dos CC plasmáticos e não com melhorias significativas nos resultados de testes cognitivos⁽⁵⁴⁾. No entanto, o seu consumo crónico (4, 8 e 12 semanas) apresenta um efeito positivo na memória verbal e na velocidade de processamento⁽⁵⁴⁾. Assim, os resultados deste estudo sugerem que um agente indutor de CC, não fornece benefício cognitivo agudo mas pode provocar melhorias neste aspeto a longo prazo.

Alguns estudos em indivíduos com DA, cuja intervenção nutricional passa pela instituição da DC, mostram também melhorias em termos cognitivos. Em 2018, foi realizado um estudo com 15 indivíduos com DA submetidos a DC (70% gordura, incluindo TCM, 20% proteína e <10% HC), mostrou um aumento significativo da concentração de CC séricos ao final de 1, 2 e 3 meses, assim como uma redução significativa nos resultados de *ADAS-Cog* que, regressaram ao valor inicial após a interrupção da dieta, levando a considerar que a cetose é um requisito para que se verifique melhoria das funções cognitivas⁽⁵⁵⁾. Também em 2021, Phillips et al⁽⁵⁶⁾, implementou uma DC (58% gordura, 29% proteína e 13% HC) a 26 indivíduos com DA e, para além destes terem alcançado cetose fisiológica sustentada, após 12

semanas, melhoraram a função diária e a qualidade de vida - 2 fatores de grande importância para indivíduos que vivem com demência.

Sabe-se que os métodos para indução da hipercetonemia terapêutica passam pela adesão a uma DC ou pela suplementação com TCM, contudo, em 2015, Newport et al⁽⁵⁷⁾, mostrou que a ingestão de ésteres de cetona produzem também hipercetonemia e que a ingestão de 35 mL de óleo de coco (contendo 15% de TCM), durante 20 meses num paciente com DA, fez com que este melhorasse o desempenho de atividades cognitivas e diárias. Já no caso da DP, Norwitz et al⁽⁵⁸⁾, observou que o consumo de 25 mL de éster de cetona a uma refeição aumentou os níveis de β -HB séricos para valores superiores a 3 mmol/L e, para além disso, melhorou significativamente o desempenho do exercício de resistência, podendo, assim, ser útil como terapia coadjuvante no tratamento com exercícios para a DP. Um estudo realizado em 7 indivíduos com DP sujeitos a uma DC (90% lípidos, 8% proteína e 2% HC), permitiu observar, ao final de 28 dias, um aumento significativo dos CC séricos e urinários e, para além disso, uma melhoria da pontuação obtida no teste *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, em todos os indivíduos durante o período de hipercetonemia, observando melhorias, particularmente, em termos de tremor de repouso, equilíbrio, marcha e humor⁽⁵⁹⁾.

Similarmente, Phillips et al⁽⁶⁰⁾, observou, quer em indivíduos sujeitos a uma DC (78% gordura, 17% proteína e 5% HC) quer em indivíduos pertencentes ao grupo de controlo (22% gordura, 17% proteína e 61% HC) melhorias na sintomatologia motora e não motora, ao fim de 2 meses. Contudo, no grupo de intervenção foi possível atingir e manter a cetose fisiológica, para além de que, neste grupo se observaram melhorias mais evidentes nos sintomas não motores, nomeadamente, distúrbios urinários, dor e outras sensações, fadiga, sonolência diurna e comprometimento

cognitivo⁽⁶⁰⁾. Este resultado vem, novamente, fortalecer a ideia de que, para se verificar melhoria das funções cognitivas, é necessário atingir a cetose.

Em 2021, Koyuncu et al⁽⁶¹⁾, mostrou que, a implementação de uma DC (com mais de 90% de gordura) em relação a uma dieta com, aproximadamente, 30% de gordura, melhorou significativamente os parâmetros do *Voice Handicap Index* - uma escala que permite avaliar a percepção do indivíduo sobre o impacto do seu distúrbio de voz. Assim, esta abordagem poderia ser considerada como um tratamento alternativo para distúrbios de fala e voz em indivíduos com DP, apesar de ainda não se conhecer os mecanismos subjacentes a este resultado⁽⁶¹⁾.

Efeitos adversos e consequências da implementação da dieta cetogénica

Os ensaios clínicos demonstram que manter a DC durante um elevado período de tempo pode ser um desafio para os pacientes. De igual forma, a má tolerância à dieta instituída e a falta de motivação podem contribuir para a interrupção da mesma. Os principais efeitos secundários, para além dos gastrointestinais, também bastante comuns na suplementação com TCM, como náuseas, vômitos, obstipação e diarreia, incluem também hipoglicemias, desidratação, aumento transitório dos lípidos séricos, diminuição de apetite e perda de peso^(8, 10, 20, 25).

Poucos estudos foram realizados em indivíduos com DND e, os que foram, são de curta duração e com um número reduzido de indivíduos, pelo que informações sobre a prevalência da sintomatologia, impactos a longo prazo no estado nutricional e no decurso da doença ainda não foram documentados^(10, 25).

Sabe-se, porém, que indivíduos com DND apresentam maior risco de desnutrição, pelo que a contribuição de distúrbios associados à patologia, como distúrbios

motores, apraxia e dificuldades na mastigação e deglutição, quando associados à sintomatologia supramencionada, podem contribuir para uma menor ingestão e, conseqüentemente, potencializar a desnutrição nestes indivíduos⁽¹⁰⁾.

Para além disto, a incidência de sarcopenia aumenta com a idade e, tendo em conta as faixas etárias mais prevalentes em indivíduos com DND, é também uma preocupação^(10, 62). A DC pode levar a um aporte muito baixo de proteína, não satisfazendo as recomendações atuais de 1-1,5 g/kg proteína por kg de peso corporal e, conseqüentemente, originar o catabolismo de proteínas estruturais e a redução da síntese de proteínas funcionais^(10, 63).

Tendo em conta a menor atratividade organoléptica da DC e os efeitos redutores de apetite, pode ser difícil atingir as necessidades adequadas de energia e de proteína, sendo que estes défices podem ter conseqüências para a saúde, se as restrições decorrentes da implementação da DC, forem prolongadas no tempo⁽²⁰⁾.

Conclusões e perspetivas

Estudos em animais, têm demonstrado o papel neuroprotetor dos CC nas DND e os potenciais mecanismos subjacentes, enquanto, estudos em humanos têm permitido observar os benefícios da DC e da suplementação alimentar cetogénica, no tratamento destas doenças, principalmente na melhoria da função cognitiva⁽⁶⁴⁾. Contudo, ao longo do tempo, parecem ocorrer adaptações metabólicas à terapêutica nutricional cetogénica, em termos do metabolismo cerebral cujos efeitos, possivelmente, não são modificadores da doença, pois as melhorias cognitivas desaparecem após a cessação da mesma⁽¹¹⁾.

A adoção de uma dieta com elevado teor de gordura, como a DC, parece contradizer as recomendações atuais de ingestão de gordura total, no entanto, os

potenciais efeitos negativos parecem ser contrabalançados pelos efeitos benéficos do aumento de CC séricos e, conseqüentemente, da cetose fisiológica atingida⁽⁶⁵⁾. Contudo, a abordagem nutricional mais comum é a utilização de suplementos cetogénicos cujos efeitos secundários se manifestam, essencialmente, a nível gastrointestinal. No entanto, é difícil avaliar a qualidade geral da dieta, pelo que, atualmente, não se sabe qual a melhor abordagem a adotar.

Atualmente, a literatura neste âmbito é limitada, baseada em estudos com curta duração, com tamanhos amostrais reduzidos e com grandes taxas de desistência, para além de que, geralmente, apenas avaliam os efeitos a curto prazo. Mais estudos são necessários, particularmente, para avaliar os efeitos dos CC a longo prazo e o seu impacto nos sintomas, no decurso da doença e no bem-estar geral dos indivíduos com DND. Ainda assim, alguns estudos apontam já para a utilização destas abordagens indutoras do aumento dos CC em circulação como opção terapêutica coadjuvante nestas patologias.

Além destas abordagens nutricionais referidas, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2, fármacos utilizados na terapêutica da Diabetes Mellitus tipo 2, aumentam os níveis circulantes de CC, comparáveis com os atingidos com a ingestão de TCM^(11, 66). Inclusivamente, uma revisão sistemática deste ano, menciona que os efeitos benéficos destes fármacos nas DND devem-se, não só ao aumento da cetogénese, como também ao aumento das vias anti-inflamatórias e à diminuição de fatores de risco cardiovasculares⁽⁶⁷⁾. Assim, este conhecimento poderá dar origem a uma nova abordagem no estudo destas patologias.

Referências

1. Dewsbury LS, Lim CK, Steiner GZ. The Efficacy of Ketogenic Therapies in the Clinical Management of People with Neurodegenerative Disease: A Systematic Review [Review]. *Advances in Nutrition*. 2021; 12(4):1571-93.
2. Bianchi VE, Herrera PF, Laura R. Effect of nutrition on neurodegenerative diseases. A systematic review. *Nutr Neurosci*. 2021; 24(10):810-34.
3. Norwitz NG, Jaramillo JG, Clarke K, Soto A. Ketotherapeutics for neurodegenerative diseases. *Int Rev Neurobiol*. 2020; 155:141-68.
4. Santana I, Farinha F, Freitas S, Rodrigues V, Carvalho Á. Epidemiologia da Demência e da Doença de Alzheimer em Portugal: Estimativas da Prevalência e dos Encargos Financeiros com a Medicação. *Acta Médica Portuguesa*. 2015; 28(2):182-88.
5. Cabreira V, Massano J. [Parkinson's Disease: Clinical Review and Update]. *Acta Med Port*. 2019; 32(10):661-70.
6. Ramírez-Salazar SA, Herren C, McCartney J, Ortiz García JG. Dietary Insights in Neurological Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021; 21(10):55.
7. Camberos-Luna L, Massieu L. Therapeutic strategies for ketosis induction and their potential efficacy for the treatment of acute brain injury and neurodegenerative diseases. *Neurochem Int*. 2020; 133:104614.
8. Pavón S, Lázaro E, Martínez O, Amayra I, López-Paz JF, Caballero P, et al. Ketogenic diet and cognition in neurological diseases: A systematic review [Review]. *Nutrition Reviews*. 2021; 79(7):802-13.
9. Zhu H, Bi D, Zhang Y, Kong C, Du J, Wu X, et al. Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations [Review]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022; 7(1)
10. Włodarek D. Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *Nutrients*. 2019; 11(1)
11. Jensen NJ, Wodschow HZ, Nilsson M, Rungby J. Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(22):8767.
12. Rusek M, Pluta R, Ułamek-Koziół M, Czuczwar SJ. Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(16)
13. Bach AC, Babayan VK. Medium-chain triglycerides: an update. *Am J Clin Nutr*. 1982; 36(5):950-62.
14. Courchesne-Loyer A, Lowry CM, St-Pierre V, Vandenberghe C, Fortier M, Castellano CA, et al. Emulsification Increases the Acute Ketogenic Effect and Bioavailability of Medium-Chain Triglycerides in Humans: Protein, Carbohydrate, and Fat Metabolism. *Curr Dev Nutr*. 2017; 1(7):e000851.
15. Cunnane SC, Courchesne-Loyer A, St-Pierre V, Vandenberghe C, Pierotti T, Fortier M, et al. Can ketones compensate for deteriorating brain glucose uptake during aging? Implications for the risk and treatment of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2016; 1367(1):12-20.
16. Vandenberghe C, St-Pierre V, Pierotti T, Fortier M, Castellano CA, Cunnane SC. Tricaprylin Alone Increases Plasma Ketone Response More Than Coconut Oil or Other Medium-Chain Triglycerides: An Acute Crossover Study in Healthy Adults. *Curr Dev Nutr*. 2017; 1(4):e000257.
17. Soto-Mota A, Vansant H, Evans RD, Clarke K. Safety and tolerability of sustained exogenous ketosis using ketone monoester drinks for 28 days in healthy adults. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2019; 109:104506.

18. Stubbs BJ, Cox PJ, Evans RD, Santer P, Miller JJ, Faulkner OK, et al. On the Metabolism of Exogenous Ketones in Humans. *Front Physiol.* 2017; 8:848.
19. Altayyar M, Nasser JA, Thomopoulos D, Bruneau M. The Implication of Physiological Ketosis on The Cognitive Brain: A Narrative Review [Review]. *Nutrients.* 2022; 14(3)
20. Pietrzak D, Kasperek K, Rękawek P, Piątkowska-Chmiel I. The Therapeutic Role of Ketogenic Diet in Neurological Disorders. *Nutrients.* 2022; 14(9)
21. Grochowska K, Przeliorz A. The Effect of the Ketogenic Diet on the Therapy of Neurodegenerative Diseases and Its Impact on Improving Cognitive Functions. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra.* 2022; 12(2):100-06.
22. Paoli A, Bianco A, Damiani E, Bosco G. Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:474296.
23. Yang H, Shan W, Zhu F, Wu J, Wang Q. Ketone Bodies in Neurological Diseases: Focus on Neuroprotection and Underlying Mechanisms. *Front Neurol.* 2019; 10:585.
24. McDonald TJW, Cervenka MC. The Expanding Role of Ketogenic Diets in Adult Neurological Disorders. *Brain Sci.* 2018; 8(8)
25. McDonald TJW, Cervenka MC. Ketogenic Diets for Adult Neurological Disorders. *Neurotherapeutics.* 2018; 15(4):1018-31.
26. Chu CQ, Yu LL, Qi GY, Mi YS, Wu WQ, Lee YK, et al. Can dietary patterns prevent cognitive impairment and reduce Alzheimer's disease risk: Exploring the underlying mechanisms of effects. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022; 135:104556.
27. Lange KW, Lange KM, Makulska-Gertruda E, Nakamura Y, Reissmann A, Kanaya S, et al. Ketogenic diets and Alzheimer's disease [Review]. *Food Science and Human Wellness.* 2017; 6(1):1-9.
28. Guerreiro R, Hardy J. Genetics of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics.* 2014; 11(4):732-37.
29. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *Bmj.* 2009; 338:b158.
30. Falco AD, Cukierman DS, Hauser-Davis RA, Rey NA. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Química Nova.* 2016; 39:63-80.
31. Norwitz NG, Hu MT, Clarke K. The Mechanisms by Which the Ketone Body D-β-Hydroxybutyrate May Improve the Multiple Cellular Pathologies of Parkinson's Disease. *Front Nutr.* 2019; 6:63.
32. Yasuda T, Nakata Y, Mochizuki H. α-Synuclein and Neuronal Cell Death. *Molecular Neurobiology.* 2013; 47(2):466-83.
33. Lotankar S, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement. *Neuroscience Bulletin.* 2017; 33(5):585-97.
34. Andersen JV, Christensen SK, Aldana BI, Nissen JD, Tanila H, Waagepetersen HS. Alterations in Cerebral Cortical Glucose and Glutamine Metabolism Precedes Amyloid Plaques in the APP^{swe}/PSEN1^{dE9} Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neurochemical Research.* 2017; 42(6):1589-98.
35. Wilkins HM, Swerdlow RH. Amyloid precursor protein processing and bioenergetics. *Brain Res Bull.* 2017; 133:71-79.
36. Bentourkia M, Tremblay S, Pifferi F, Rousseau J, Lecomte R, Cunnane S. PET study of 11C-acetoacetate kinetics in rat brain during dietary treatments affecting ketosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 296(4):E796-801.

37. Leino RL, Gerhart DZ, Duelli R, Enerson BE, Drewes LR. Diet-induced ketosis increases monocarboxylate transporter (MCT1) levels in rat brain. *Neurochem Int.* 2001; 38(6):519-27.
38. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 1990; 54(3):823-7.
39. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2018; 109(Pt B):249-57.
40. Thomas HE, Zhang Y, Stefely JA, Veiga SR, Thomas G, Kozma SC, et al. Mitochondrial Complex I Activity Is Required for Maximal Autophagy. *Cell Rep.* 2018; 24(9):2404-17.e8.
41. Devi L, Raghavendran V, Prabhu BM, Avadhani NG, Anandatheerthavarada HK. Mitochondrial import and accumulation of alpha-synuclein impair complex I in human dopaminergic neuronal cultures and Parkinson disease brain. *J Biol Chem.* 2008; 283(14):9089-100.
42. Lang C, Campbell KR, Ryan BJ, Carling P, Attar M, Vowles J, et al. Single-Cell Sequencing of iPSC-Dopamine Neurons Reconstructs Disease Progression and Identifies HDAC4 as a Regulator of Parkinson Cell Phenotypes. *Cell Stem Cell.* 2019; 24(1):93-106.e6.
43. Stewart CR, Stuart LM, Wilkinson K, van Gils JM, Deng J, Halle A, et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nat Immunol.* 2010; 11(2):155-61.
44. Vincent AJ, Gasperini R, Foa L, Small DH. Astrocytes in Alzheimer's disease: emerging roles in calcium dysregulation and synaptic plasticity. *J Alzheimers Dis.* 2010; 22(3):699-714.
45. Halliday GM, Stevens CH. Glia: initiators and progressors of pathology in Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2011; 26(1):6-17.
46. Li K, Li J, Zheng J, Qin S. Reactive Astrocytes in Neurodegenerative Diseases. *Aging Dis.* 2019; 10(3):664-75.
47. Croteau E, Castellano CA, Richard MA, Fortier M, Nugent S, Lepage M, et al. Ketogenic Medium Chain Triglycerides Increase Brain Energy Metabolism in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018; 64(2):551-61.
48. Henderson ST, Vogel JL, Barr LJ, Garvin F, Jones JJ, Costantini LC. Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutr Metab (Lond).* 2009; 6:31.
49. Ohnuma T, Toda A, Kimoto A, Takebayashi Y, Higashiyama R, Tagata Y, et al. Benefits of use, and tolerance of, medium-chain triglyceride medical food in the management of Japanese patients with Alzheimer's disease: a prospective, open-label pilot study. *Clin Interv Aging.* 2016; 11:29-36.
50. Xu Q, Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zhou B, Mo R, et al. Medium-chain triglycerides improved cognition and lipid metabolomics in mild to moderate Alzheimer's disease patients with APOE4(-/-): A double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Clin Nutr.* 2020; 39(7):2092-105.
51. Mahley RW, Stanley C, Rall J. Apolipoprotein E: Far More Than a Lipid Transport Protein. *Annual Review of Genomics and Human Genetics.* 2000; 1(1):507-37.
52. Ye S, Huang Y, Müllendorff K, Dong L, Giedt G, Meng EC, et al. Apolipoprotein (apo) E4 enhances amyloid beta peptide production in cultured

neuronal cells: ApoE structure as a potential therapeutic target. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005; 102(51):18700-05.

53. Torosyan N, Sethanandha C, Grill JD, Dilley ML, Lee J, Cummings JL, 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. *Exp Gerontol*. 2018; 111:118-21.

54. Ota M, Matsuo J, Ishida I, Takano H, Yokoi Y, Hori H, et al. Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2019; 690:232-36.

55. Taylor MK, Sullivan DK, Mahnken JD, Burns JM, Swerdlow RH. Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018; 4:28-36.

56. Phillips MCL, Deprez LM, Mortimer GMN, Murtagh DKJ, McCoy S, Mylchreest R, et al. Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2021; 13(1):51.

57. Newport MT, VanItallie TB, Kashiwaya Y, King MT, Veech RL. A new way to produce hyperketonemia: use of ketone ester in a case of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015; 11(1):99-103.

58. Norwitz NG, Dearlove DJ, Lu M, Clarke K, Dawes H, Hu MT. A Ketone Ester Drink Enhances Endurance Exercise Performance in Parkinson's Disease [Clinical Trial]. *Frontiers in Neuroscience*. 2020; 14

59. Vanitallie TB, Nonas C, Di Rocco A, Boyar K, Hyams K, Heymsfield SB. Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: a feasibility study. *Neurology*. 2005; 64(4):728-30.

60. Phillips MCL, Murtagh DKJ, Gilbertson LJ, Asztely FJS, Lynch CDP. Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Mov Disord*. 2018; 33(8):1306-14.

61. Koyuncu H, Fidan V, Toktas H, Binay O, Celik H. Effect of ketogenic diet versus regular diet on voice quality of patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg*. 2021; 121(6):1729-32.

62. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clinical cases in mineral and bone metabolism*. 2014; 11(3):177.

63. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NE, et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2010; 11(6):391-6.

64. Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res*. 2014; 55(11):2211-28.

65. Gough SM, Casella A, Ortega KJ, Hackam AS. Neuroprotection by the Ketogenic Diet: Evidence and Controversies [Review]. *Frontiers in Nutrition*. 2021; 8

66. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Barsotti E, Clerico A, et al. Renal Handling of Ketones in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40(6):771-76.

67. Tharmaraja T, Ho JSY, Sia CH, Lim NA, Chong YF, Lim AYL, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and neurological disorders: a scoping review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022; 13:20406223221086996.

