

Impacto nutricional na Doença de Alzheimer: um estudo de revisão sobre o uso de nutrientes e compostos nutricionais na condição

Nutritional impact in Alzheimer's Disease: revisional study about the use of nutrients and nutritional compounds in this medical condition

Beatriz Beraldo¹, Maria Carolina Passoni de Souza^{1*}, Rafaela Siqueira Cattelan¹, Izabela Pereira Vatanabe¹.

¹Faculdade de Medicina, União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

[*Autor correspondente: mcarolpassoni@gmail.com]

Data de submissão: 13 de outubro de 2022

Data de aceite: 14 de novembro de 2022

Data de publicação: 27 de dezembro de 2022

RESUMO

Um emergente corpo de evidências sugere que condutas nutricionais, dentre muitos benefícios, são capazes de modular o sistema imunológico e alterar processos neuroinflamatórios, potencialmente oportunos para quadros como o da Doença de Alzheimer (DA). A fim de explorar esta temática este estudo reuniu evidências sobre o uso efetivo de alguns nutrientes (efeito sinérgico ou isolado) na prevenção e/ou manejo da doença. Trata-se de uma revisão narrativa-reflexiva, que baseou-se na pergunta norteadora: Existem nutrientes, isolados e combinados em formulações, que são efetivos na prevenção e/ou manejo da DA? Como resultado são reunidas evidências sobre os principais nutrientes que atuam efetivamente retardando o declínio cognitivo, controlando funções de humor, modulando fatores bioquímicos e outras condições envolvidas com a doença. Assim, este estudo fomenta a importância e o potencial destes nutrientes, prescritos e administrados, através de dieta e/ou suplementação, para prevenção e/ou manejo da DA, como potenciais estratégias coadjuvantes às tradicionais já empregadas.

Palavras Chaves: Doença de Alzheimer; Alimentos; Dieta; Nutrição; Vitaminas.

ABSTRACT

An emerging body of evidence suggests that nutritional behaviors, among many benefits, are capable of modulating the immune system and altering neuroinflammatory processes, potentially opportune for conditions such as Alzheimer's Disease (AD). In order to explore this theme, this study gathered evidence on the effective use of some nutrients (synergistic or isolated effect) in the prevention and/or control of the disease. This is a narrative-reflective review, which was based on the guiding question: Are there nutrients, isolated and combined in formulations, that are effective in the prevention and/or management of AD? As a result, evidence is gathered on the main nutrients that act effectively by delaying cognitive decline, controlling mood functions, modulating biochemical factors and other conditions involved with this disease. Thus, this study promotes the importance and potential of these nutrients, prescribed and administered, through a diet and/or supplementation, for the prevention and/or management of AD, as potential supporting strategies to the traditional ones already used.

Keywords: Alzheimer Disease; Diet; Food; Nutrition; Vitamins.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é um dos mais prevalentes tipos de demência em todo o mundo¹. Histologicamente, as principais características da DA envolvem o acúmulo de placas senis extracelulares, pela deposição e agregação de peptídeos β -amilóides, bem como a agregação de emaranhados neurofibrilares intracelulares². O acúmulo de placas senis é o principal responsável por causar danos neuronais e desencadear os principais sintomas da DA, contudo na doença pode-se observar outros diversos eventos danosos, tais como disfunção mitocondrial, resposta ao estresse celular prejudicada, acúmulo anormal de metais de transição, metabolismo lipídico alterado, desregulação enzimática, neuroinflamação e estresse oxidativo³. Apesar de tantas descobertas e evidências, algumas destas vias moleculares ainda não são totalmente esclarecidas, o que torna a doença ainda parcialmente enigmática e, portanto, ainda alvo de intensas investigações^{4,5}.

Até o momento, os medicamentos utilizados na terapêutica da DA mostram benefícios clínicos modestos em retardar o processo neurodegenerativo, possuindo apenas efeitos sintomáticos. Desta forma, há uma necessidade não atendida de se desenvolver alternativas que possam ser utilizadas concomitantemente às tradicionais e que garantam progressos aos resultados terapêuticos tradicionais. Estas, possivelmente, poderão representar significativas descobertas para prevenção e/ou manejo da doença⁵.

Estratégias para a abordagem dos fatores de

risco modificáveis são consideradas promissoras do ponto de vista preventivo para a DA⁶. Neste sentido, as intervenções nutricionais têm ganhado espaço à medida que se mostram efetivas no controle de declínio cognitivo, comum ao envelhecimento^{7,8}.

A patogênese da DA envolve um amplo processo neuroinflamatório. Os eventos associados ao acúmulo de peptídeos β -amilóides são considerados gatilhos ao sistema imunológico. Com esta deposição, os macrófagos microgliais no cérebro tornam-se profundamente ativados, atuando na produção sustentada de citocinas pró-inflamatórias, (interleucina-1 β , interleucina 6 - IL-6 e fator de necrose tumoral α - TNF- α). Estes fatores, por sua vez, geram processos neuroinflamatórios característicos da doença, tais como afinamento cortical, redução do volume cerebral e neurodegeneração⁹.

Neste sentido, um emergente corpo de evidências sugere que condutas nutricionais são promissoras, ao modular efetivamente o sistema imunológico, sendo capazes de alterar alguns processos neuroinflamatórios. Assim sendo, acredita-se que a nutrição seja um fator modificável com relevante impacto na patologia da DA, uma vez que parece também ser capaz de modular a expressão fenotípica da condição^{10,11}.

Com base em tantas evidências, entende-se que o uso de nutrientes ou compostos nutricionais, administrados através da alimentação ou suplementados, podem exibir alto potencial neuroprotetivo e representar uma alternativa potencialmente vantajosa, sobretudo quando coadjuvante às medidas tradicionais.

Esta estratégia destaca-se como uma abordagem especialmente benéfica e segura para o controle de quadros neurodegenerativos, tal qual a DA^{1,12-15}. Com base nisto, esta revisão reuniu evidências sobre o uso efetivo de alguns nutrientes, de maneira isolada ou sinérgica, para prevenção e/ou manejo da DA.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa-reflexiva baseada na literatura, que busca discutir conceitos e questões envolvidas na temática proposta. As pesquisas foram realizadas na base de dados eletrônica (PubMed - www.ncbi.nlm.nih.gov) e os descritores de busca foram definidos por meio do *Medical Subject Headings* (Mesh), utilizando o vocabulário estruturado com os termos em inglês + operador booleano “*Alzheimer*”, AND “*Nutrients*”.

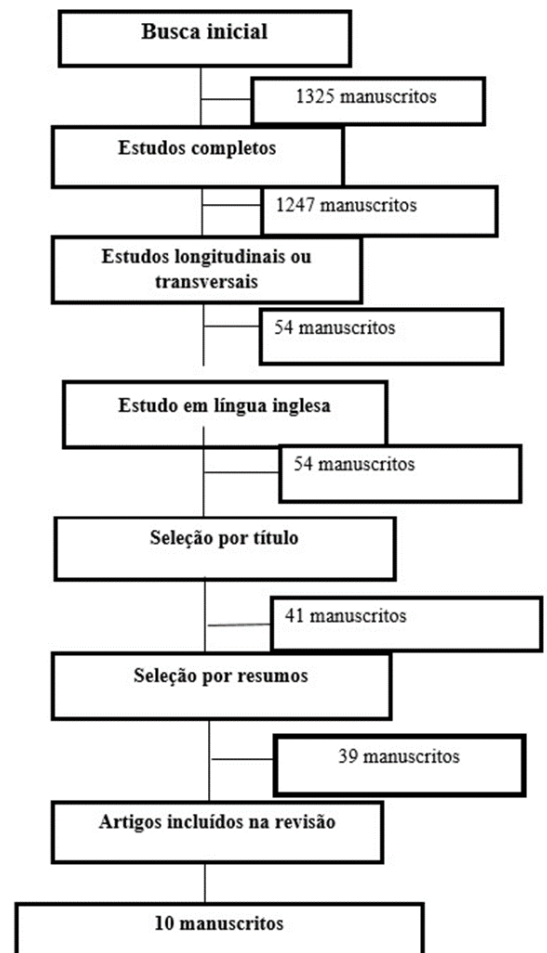
Os artigos foram incluídos no presente estudo de acordo com os seguintes critérios: (1) artigos dentro da temática publicados até maio de 2022, (2) artigos escritos em língua inglesa, (3) artigos em texto completo publicados em periódicos revisados por pares, (4) artigos com desenho transversal ou longitudinal. Não houve maiores restrições quanto às datas de publicação dos artigos, desde que publicados até a data limite de busca. Revisões sistemáticas, metanálises, relatos de casos ou resumos não foram incluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a presente revisão foram selecionados 10 artigos que atenderam à metodologia e aos

critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. A seleção dos estudos encontra-se apresentada na figura 1.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos do estudo, pesquisados até maio de 2022



Fonte: Elaboração dos autores (2022).

Mediante a seleção apresentada, foi elaborada a tabela 1 na qual são reunidos e apresentados alguns dados fundamentais dos artigos incluídos na presente revisão.

Tabela 1. Dados dos estudos incluídos na revisão quanto a: autoria/ano, título, revista, tipo de estudo e objetivos

REFERÊNCIA	TÍTULO DO ARTIGO	REVISTA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVOS
Cardoso et al, 2018	<i>“Supranutritional Sodium Selenate Supplementation Delivers Selenium to the Central Nervous System: Results from a Randomized Controlled Pilot Trial in Alzheimer's Disease”</i>	<i>Neurotherapeutics</i>	Longitudinal	Avaliar a tolerabilidade e a eficácia do selenato de sódio na modulação da concentração de selênio no SNC de indivíduos com DA
Chan et al, 2008	<i>“Efficacy of a vitamin/nutriceutical formulation for early-stage Alzheimer's disease: a 1-year, open-label pilot study with an 16-month caregiver extension”</i>	<i>American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias</i>	Longitudinal	Examinar a eficácia de uma formulação vitamínica contendo Folato, Vitamina B12, Vitamina E, S-adenosil metionina, N-acetilcisteína e L-acetil-carnitina (Nutricap Lab - Geórgia, Estados Unidos) no estágio inicial da DA
Connelly et al, 2008	<i>“A randomised double-blind placebo-controlled trial of folic acid supplementation of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease”</i>	<i>International Journal of Geriatric Psychiatry</i>	Longitudinal	Avaliar o efeito da suplementação de ácido fólico e de inibidores da colinesterase (anti-ChE), sendo eles Donepezila, a Galantamina e a Rivastigmina, na alteração dos níveis de homocisteína, em pacientes com DA, e verificar se estas medidas atuaram na funcionalidade e comportamento social destes indivíduos
Frick et al, 2006	<i>“Homocysteine but not neopterin declines in demented patients on B vitamins”</i>	<i>Journal of Neural Transmission</i>	Longitudinal	Investigar se a administração de vitaminas do complexo B, através do composto <i>Beneuran®</i> , seria capaz de reduzir os níveis sanguíneos de homocisteína em pacientes com DA.
Hartmann et al, 2014	<i>“A nutritional approach to ameliorate altered phospholipid metabolism in Alzheimer's disease”</i>	<i>Journal of Alzheimer's Disease</i>	Longitudinal	Avaliar se a formulação vitamínica <i>Souvenaid®</i> é capaz de atuar no controle dos níveis sanguíneos de fosfolípidios plasmáticos associados à conversão para DA
Jia et al, 2019	<i>“Effects of vitamin D supplementation on</i>	<i>Journal of neurology, neurosurgery</i>	Longitudinal	Determinar se o uso de vitamina D em indivíduos com DA é capaz de retardar

	<i>cognitive function and blood Aβ-related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial"</i>	<i>and Psychiatry</i>		o declínio da função cognitiva, melhorar o desempenho cognitivo e a presença de alguns biomarcadores para a condição
Lin et al, 2022	<i>"Omega-3 fatty acids and blood-based biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A randomized placebo-controlled trial"</i>	<i>Brain, Behavior, and Immunity</i>	Longitudinal	Determinar se a suplementação de n-3 PUFA's (Ácido graxo de Ômega 3) é capaz de modular os níveis de citocinas pró-inflamatórias, restaurar algumas habilidades cognitivas e funcionais e atuar no estado de humor em pacientes com DA
Remington et al, 2009	<i>"Efficacy of a vitamin/nutriceutical formulation for moderate-stage to later-stage Alzheimer's disease: a placebo-controlled pilot study"</i>	<i>American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias</i> ¹	Longitudinal	Avaliar se a intervenção nutricional com a formulação vitamínica contendo Folato, Vitamina B12, Vitamina E, S-adenosil metionina, N-acetilcisteína e L-acetil-carnitina (Nutricap Lab - Geórgia, Estados Unidos) seria capaz de retardar o declínio da cognição, humor e funcionalidade na progressão da DA
Stein et al, 2011	<i>"A randomized controlled trial of high-dose vitamin D2 followed by intranasal insulin in Alzheimer's disease"</i>	<i>Journal of Alzheimer's Disease</i>	Longitudinal	Examinar o efeito de altas doses de vitamina D, seguida de insulina nasal, na memória e incapacidades de indivíduos com DA (leve a moderada)
Thota et al, 2020	<i>"Dietary Supplementation with Curcumin Reduce Circulating Levels of Glycogen Synthase Kinase-3β and Islet Amyloid Polypeptide in Adults with High Risk of Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease"</i>	<i>Nutrients</i>	Longitudinal	Pesquisar a eficácia da Curcumina na redução dos níveis de GSK-3 β e IAPP - fatores que estão associados ao desenvolvimento da DA

*SNC (Sistema Nervoso Central).

*lista de ingredientes completa e doses da formulação vitamínica contendo Folato, Vitamina B12, Vitamina E, S-adenosil metionina, N-acetilcisteína e L-acetil-carnitina (Nutricap Lab - Geórgia, Estados Unidos) podem ser encontradas no estudo de Chan e cols⁴⁵ e Remington e cols⁵¹.

*lista de ingredientes completa e doses do Beneuran[®] podem ser encontradas no estudo de Frick e cols⁵⁹;

*lista de ingredientes completa e doses do Souvenaid[®] podem ser encontradas no estudo de Hartmann e cols⁵²

Esta revisão identificou um crescente corpo de evidências indicando a contribuição de alguns nutrientes em diversas fases da DA. Esses achados sugerem a potencial importância de intervenções em nível nutricional, incluindo abordagens preventivas antes do diagnóstico definitivo de demência, e contínuas à evolução da doença, uma vez que até o momento não há fármacos de

sucesso no combate da mesma. Neste sentido, a seguir, este estudo reúne evidências, apresentadas na tabela 2 que apontam alguns nutrientes ou compostos nutricionais efetivamente atuantes na prevenção e/ou manejo de alterações bioquímicas, neurológicas, cognitivas, comportamentais ou funcionais envolvidas na DA.

Tabela 2. Principais achados dos estudos utilizados na revisão quanto a: autoria/ano, mensuração, nutrientes ou compostos e resultados.

REFERÊNCIA	MENSURAÇÃO	NUTRIENTE OU COMPOSTO NUTRICIONAL	RESULTADOS
Cardoso et al, 2018	Quantificação de selênio no soro e no LCR; ADAS-Cog, MMSE, COWAT e CFT	Selenato de sódio (10 mg)	Suplementação com 10 mg de selenato de sódio, 3x/dia, por 24 semanas aumentou significativamente os níveis de selênio no soro sanguíneo ($p < 0,01$) e no LCR de pacientes com DA (leve e moderada) ($p < 0,05$). Indivíduos com maiores níveis de selênio não apresentaram deterioração nos resultados MMSE em comparação ao grupo controle.
Chan et al, 2008	DRS-2, CLOX-1, NPI e ADCS-ADL	Formulação contendo 400mg Folato, 6mg Vitamina B12, 30UI Vitamina E, 400mg S-adenosil metionina, 600mg N-acetilcisteína e 500mg L-acetil-carnitina (Nutricap Lab - Georgia, Estados Unidos)	Idosos com DA, leve e moderada, tratados com 2 capsulas diárias do composto, por 12 e 16 meses, apresentaram desempenho superior no ADL e equivalente no NPI quando comparado ao uso de 3 a 6 meses com Donepezil e superou o desempenho daqueles que receberam galantamina (ambos tratamentos farmacológicos convencionais para DA)
Connelly et al, 2008	ADCS-ADL e SB	Complexo vitamínico com ácido fólico e inibidores da colinesterase (1mg de ácido fólico e anti-ChE)	Após 6 meses, a suplementação diária com 1mg de ácido fólico e anti-ChE (Donepezila, a Galantamina e a Rivastigmina) produziram relevante melhora no ADCS-ADL e SB ($p = 0,03$) em indivíduos com DA

Frick et al, 2006	Quantificação sanguínea das concentrações totais de homocisteína	Complexo vitamínico <i>Beneuran®</i> contendo 50mg de vitamina B1, 50mg de vitamina B6, 5mg de ácido fólico e 0,05mg de vitamina B12	Cerca de 69% dos pacientes com DA apresentaram níveis sanguíneos de homocisteína acima do limite esperado. Vitaminas do complexo B, presente no complexo <i>Beneuran®</i> , ingerido diariamente ao longo de 30 dias, foram capazes de diminuir significativamente as concentrações de homocisteína nestes pacientes ($p<0,01$)
Hartmann et al, 2014	Quantificação plasmática de um painel de fosfolípidios biomarcadores (10 lípidios e 8 tipos de fosfatidilcolina)	Composto nutracêutico <i>Souvenaid®</i> contendo 625mg de monofosfato de uridina, 1200mg de DHA, 300mg de EPA, 400mg de colina, 106mg de fosfolípidos, 400g de ácido fólico, 3g de vitamina B12, 1mg de vitamina B6, 80mg de vitamina C, 40mg de vitamina E e 60g de selênio	Ingestão diária de 125mL de <i>Souvenaid®</i> , ao longo de 24 semanas, foi capaz de aumentar significativamente ($p<0,01$) os níveis de nutrientes, normalmente limitantes na DA, gerando possível prevenção da conversão de indivíduos saudáveis para CCLa e DA
Jia et al, 2019	Quantificação sanguínea dos marcadores BACE1 e BACE-1mRNA; WAIS-RC; MMSE; ADCS-ADL	Vitamina D (800 UI)	Suplementação diária com 800 UI de vitamina D, por 12 meses, gerou significativa melhora na função cognitiva ($p<0,001$), além de redução nos níveis de BACE1 e BACE-1mRNA ($p<0,001$), e de APP (10,70%; $p<0,001$) em indivíduos com DA
Lin et al, 2022	Quantificação sanguínea de citocinas inflamatórias e ADAS-Cog	Compostos isolados ou combinados de ácidos graxos de Ômega 3, contendo 0,7g de EPA; 1,6g de DHA e EPA + DHA (0,8 g + 0,35 g)	Em indivíduos com DA, a suplementação diária, por 24 meses, com 1,6 g de EPA reduziu o nível da citocina inflamatória - CCL4 ($p < 0,001$) e gerou benefícios na praxia construcional ($p < 0,05$) e habilidade de linguagem falada ($p<0,01$). A suplementação diária com 0,7 g de DHA também gerou melhoras na habilidade de linguagem falada ($p<0,05$) em indivíduos com DA
Remington et al, 2009	DRS-2, CLOX-1, NPI e ADCS-ADL	Formulação contendo 400mg Folato, 6mg Vitamina B12, 30UI Vitamina E, 400mg S-adenosil metionina, 600mg N-acetilcisteína e 500mg L-acetil-carnitina (Nutricap Lab - Georgia, Estados Unidos)	Após 3 meses de tratamento, idosos com DA (leve a moderada), que receberam 2 comprimidos da formulação (diariamente) apresentaram redução significativa de déficits no DRS-2 ($p<0,1$) e no CLOX-1 ($p<0,06$), em comparação com o grupo placebo. Quando administrada por mais de 9 meses, a formulação gerou melhora de 30% no NPI e manutenção do desempenho no ADCS-ADL

Stein et al, 2011	WMS-RLM, ADAS-Cog e DAD	Vitamina D (800 UI)	Altas doses de vitamina D e insulina nasal, por 8 semanas, não melhoraram significativamente a cognição e capacidade funcional de indivíduos com DA (leve e moderada)
Thota et al, 2020	Quantificação plasmática dos marcadores GSK-3 β e IAPP	Curcumina (180mg)	Suplementação com 180 mg diárias, ao longo de 12 semanas, de curcumina reduziu significativamente os níveis plasmáticos de GSK-3 (p=0,006) e IAPP (p=0,016) em indivíduos com alto risco para DA

***MMSE** (*Mini-mental state examination*); **DRS-2** (*Dementia Rating Scale 2*); **CLOX-1** (*Clox Drawing Test*); **NPI** (*Neuropsychiatric Inventory*); **ADCS-ADL** (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living*); **SB** (*Social Behaviour*); **WAIS-RC** (*Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*); **ADAS-Cog** (*Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale*); **LCR** (*Líquido Cefalorraquidiano*); **COWAT** (*Controlled Oral Word Association Test*); **CFT** (*Category Fluency Test*); **WMS-RLM** (*Wechsler Memory Scale-Revised Logical memory*); **DAD** (*Disability Assessment in Dementia*); **EPA** (*Ácido Eicosapentaenóico*); **DHA** (*Ácido Docosaheptaenóico*).

• Nutrientes

Selênio

O selênio consiste em um micronutriente essencial bem reconhecido por seu importante papel antioxidante. Níveis reduzidos deste elemento no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) foram associados a distúrbios neurodegenerativos, em especial com a DA¹⁵. Isto porque o estresse oxidativo devido ao aumento do dano dos radicais livres e/ou diminuição da defesa antioxidante tem sido proposto como um evento importante na patogênese da doença; neste sentido, terapias destinadas a reduzir a carga oxidativa celular com selênio têm surtido potencial terapêutico e sido alvo de grandes especulações¹⁶⁻¹⁸.

A suplementação de selênio também pode ser obtida usando a sua forma inorgânica, o selenato de sódio. Sendo assim, o estudo de Cardoso e cols¹⁹ investigou a eficácia do nutriente na modulação da concentração de selênio no SNC. Os resultados apresentados indicaram que a suplementação com 10 mg do nutriente, administrada 3 vezes ao dia, por 24

semanas, aumentou significativamente (p<0,001) os níveis de selênio no LCR de pacientes com DA leve e moderada. Além disso, estes indivíduos com maiores níveis do ativo não apresentaram deterioração nos resultados MMSE (*Mini Mental State Examination*), em comparação aos resultados prévios e ao grupo placebo. Desta forma, este estudo foi capaz de demonstrar que a suplementação de altas doses de selenato de sódio apresenta boa tolerância e pode modular a concentração de selênio no SNC, reduzindo a carga oxidativa celular comum na patogênese da doença.

Vitamina D

A vitamina D é considerada um hormônio esteroide. Trata-se de um nutriente lipossolúvel, endogenamente produzido, porém que também pode ser obtido por meio da alimentação²⁰. Os receptores de vitamina D estão presentes em neurônios e células gliais e afetam muitos processos fisiológicos no hipocampo, hipotálamo e córtex, mostrando ligação estreita com as funções do SNC²¹. Neste sentido, a vitamina D possui uma ampla gama de efeitos

positivos à saúde, e tem demonstrado boa aplicação clínica na prevenção e tratamento de várias doenças²².

A má nutrição de vitamina D está ligada à demência e tem apresentado ligações estreitas com o atraso na apoptose²³, supressão da degeneração sináptica em hipocampo²⁴ e inibição da inflamação²⁵. Estes achados indicam um potencial efeito neuroprotetor da vitamina D e boa capacidade da mesma em retardar a progressão da DA. Além disso, pacientes com DA têm demonstrado níveis mais baixos de vitamina D e este marco tem sido possivelmente relacionado ao acúmulo de β -amilóide (A β) e, portanto, desenvolvimento e evolução da DA^{26,27}. Neste sentido, o estudo de Jia e cols²⁸ foi realizado com objetivo de determinar se a intervenção com vitamina D melhoraria a capacidade cognitiva e os biomarcadores para DA em indivíduos afetados pela doença. Os resultados indicaram que a suplementação diária com 800 UI de vitamina D, por 12 meses, gerou significativa melhora na função cognitiva ($p < 0,001$), além de redução nos níveis dos seguintes biomarcadores para DA: BACE1 e BACE-1mRNA ($p < 0,001$), e de APP (10,70%; $p < 0,001$). Desta forma, estas evidências apontaram a vitamina D como um ativo potencial para prevenir e auxiliar na terapêutica da DA.

A vitamina D regula a expressão dos receptores de insulina, aumentando sua ação. A insulina por sua vez melhora agudamente a cognição; desta forma, a insulina nasal tem sido investigada como estratégia terapêutica para alguns quadros demenciais^{29,30}. Com base nestes achados o estudo de Stein e cols³¹ investigou o

efeito de altas doses de vitamina D (1000 UI/dia), seguida de insulina nasal (60 UI/ 4X dia), administrados ao longo de 8 semanas, sobre a memória e incapacidade de indivíduos com DA leve e moderada. Os resultados deste estudo indicaram que ambos os tratamentos não surtiram o efeito esperado, sugerindo maiores investigações.

Ômega-3

O ômega 3 é um nutriente constituído por ácidos graxos poliinsaturados que possuem efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores. O ômega-3 recebe este sufixo por ser formado por três ácidos graxos: Eicosapentaenoico (EPA), que atenua a inflamação e atua na função imunológica; o Docosahexaenoico (DHA), que contribui com a proteção do neurônio diretamente³², e o Alfa-linolênico (ALA), um precursor da síntese desses ácidos no corpo humano com importante efeito antioxidante³³.

A prevalência da DA é reduzida com o tratamento de Anti-Inflamatórios não Esteroidais (AINEs)³⁴. Neste sentido, devido ao seu potencial anti-inflamatório, os Ácidos Graxos Poli-insaturados Ômega-3 (n-3 PUFA) vêm apresentando benefícios relevantes na função cognitiva³⁵. Evidências indicam que citocinas pró-inflamatórias são suprimidas por n-3 PUFAs, gerando melhorias na plasticidade da membrana neural, sinaptogênese e cognição³⁶.

O estudo de Lin e cols³² observou que o tratamento diário com 0,7 g de EPA; 1,6 g de DHA ou EPA + DHA (0,8 g + 0,35 g), por 24 meses, seria capaz de gerar efeitos positivos sobre os níveis de citocinas inflamatórias e habilidades cognitivas e funcionais de pacientes

com DA. A pesquisa observou que o EPA foi capaz de reduzir os níveis da citocina inflamatória CCL4 ($p < 0,001$), e gerar melhoras habilidades de linguagem falada ($p < 0,01$) e praxia construcional ($p < 0,05$), já o DHA surtiu melhora somente na linguagem falada ($p < 0,05$). Sendo assim, esse estudo apontou o uso de ambos, compilados através do nutriente ômega 3, como uma estratégia parcialmente vantajosa na terapêutica a longo prazo para a doença.

Curcumina

A cúrcuma é composta por 235 compostos, seus ingredientes bioativos principais são os curcuminoides, sendo o mais comum deles a curcumina³⁷. Este consiste em um polifenol derivado da erva açafrão, que vem apresentando resultados promissores na inibição/desagregação de placas amiloides- β , ação protetora na hiperfosforilação da proteína tau, além de importante efeito antioxidante^{37,38}.

O Polipeptídeo Amilóide da Ilhota (IAPP) é um hormônio peptídico co-secretado com insulina pelas células β -pancreáticas³⁹. Níveis séricos elevados de IAPP é uma característica patológica que se correlaciona com o diagnóstico de DA⁴⁰. Além disso, a amiloidose de IAPP envolve a formação de estruturas semelhantes a A β , comumente agregados na DA. Os níveis de IAPP estão associados à superexpressão da Glicogênio Sintase Quinase-3 (GSK-3)⁴¹. O aumento dos níveis GSK-3, por sua vez, tem se mostrado associado ao acúmulo de proteína A β e tau no cérebro⁴², ambos marcos neuropatológicos da DA.

Com base nestas evidências e a fim de determinar se a suplementação dietética com

curcumina reduz os níveis plasmáticos de peptídeos GSK-3 β e IAPP que estão associados ao desenvolvimento da DA, o estudo de Thota e cols⁴³ verificou as concentrações plasmáticas dos marcadores frente ao tratamento com 180 mg diárias de curcumina, ao longo de 12 semanas. Os resultados deste estudo indicaram que a suplementação com o bioativo reduziu significativamente os níveis plasmáticos de GSK-3 ($p = 0,006$) e IAPP ($p = 0,016$) em indivíduos com alto risco para DA, sugerindo assim um novo mecanismo pelo qual o composto poderia ser usado para reduzir marcadores associados à doença.

• Compostos nutraceuticos

Os compostos nutraceuticos são combinações de nutrientes, vitaminas e outros bioativos utilizados para suprir necessidades alimentares, podendo atuar como suplementos nutricionais⁴⁴. Os estudos com estes compostos baseiam-se na ideia de que o uso sinérgico de alguns nutrientes é capaz de otimizar alguns efeitos benéficos à saúde física e cognitiva⁴⁵.

Com base nesta concepção, o estudo de Chan et al⁴⁵, examinou a eficácia da combinação de alguns nutrientes no estágio inicial da DA. Este estudo baseou-se em evidências que apontam que a molécula precursora, a N-Acetilcisteína (NAC) aumenta a produção do antioxidante endógeno Glutathione (GSH). Por sua vez a GSH, encontra-se reduzida, assim como sua enzima Glutathione-S-Transferase (GST), em pacientes com DA^{46,47}. Além destas, o Folato demonstrou contribuir para muitos distúrbios psicológicos e doenças neurológicas, tal qual a DA⁴⁸. Ademais, a falta de vitamina B12 também está relacionada

com a gravidade e progressão da demência⁴⁹. Paralelamente, o S-Adenosilmetionina (SAM), principal doador de metil, está também, comprovadamente, deficiente em indivíduos com DA⁵⁰. Por fim, a Acetil-L-carnitina (ALCAR), mostrou prevenir a degeneração de maneira eficaz⁴⁴, podendo auxiliar nos quadros da doença.

Fundamentando-se nestes achados, o estudo de Chan et al.⁴⁵, examinou a eficácia da formulação nutracêutica vitamínica contendo Folato, Vitamina B12, Vitamina E, S-adenosil metionina, N-acetilcisteína e L-acetil-carnitina (Nutricap Lab - Geórgia, Estados Unidos), constituída por 400 mg de folato, 6 mg de vitamina B12, 30 UI vitamina E (α -tocoferol), 400 mg de SAM, 600 mg de NAC e 500 mg de ALCAR.

Os resultados do estudo de Chan et al.⁴⁵ indicaram que idosos com DA tratados com 2 cápsulas diárias do composto, por 12 e 16 meses, apresentaram desempenho no *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) equivalente aos resultados com 3 a 6 meses de Donepezil (tratamento farmacológico convencional para DA) e desempenho superior no teste *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living* (ADCS-ADL). Estes dados indicam que o composto pode manter ou melhorar tanto o desempenho cognitivo quanto o comportamental em pacientes com DA leve a moderada e que, portanto, trata-se de uma formulação promissora para a terapêutica precoce e em estágios iniciais da doença.

O estudo de Remington e cols⁵¹ contribuíram ao apresentar que após 3 meses de tratamento, idosos com DA (leve a moderada), que

receberam 2 comprimidos diários da formulação vitamínica contendo Folato, Vitamina B12, Vitamina E, S-adenosil metionina, N-acetilcisteína e L-acetil-carnitina (Nutricap Lab - Geórgia, Estados Unidos), apresentaram redução de déficits nos testes cognitivos *Dementia Rating Scale 2* (DRS-2) ($p < 0,1$) e no *Clox Drawing Test* (CLOX-1) ($p < 0,06$), em comparação com o grupo placebo. Quando administrada por mais de 9 meses, a formulação gerou uma melhora de 30% no NPI e manutenção no desempenho no ADCS-ADL. Estes resultados indicaram que a formulação é capaz de retardar o declínio cognitivo, controlar o humor e as funções diárias de pacientes idosos com DA leve e moderada.

Recentemente foram identificados 10 lipídios cujos níveis plasmáticos reduzidos foram capazes de prever a conversão de adultos cognitivamente normais para Comprometimento Cognitivo Leve amnésico (CCLa) e DA. Desta forma, o estudo de Hartmann e cols⁵² buscou analisar a concentração plasmática destes fosfolipídios após 24 semanas do consumo de uma formulação nutracêutica denominada *Souvenaid*® (625 mg de monofosfato de uridina, 1200 mg de DHA, 300 mg de EPA, 400 mg de colina, 106 mg de fosfolipídios, 400 g de ácido fólico, 3 g de vitamina B12, 1 mg de vitamina B6, 80 mg de vitamina C, 40 mg de vitamina E e 60 g de selênio). Este estudo identificou que tomado diariamente, o composto foi capaz de aumentar significativamente ($p < 0,01$) os níveis de nutrientes, normalmente limitantes na doença, que sintetizam os fosfolipídios investigados, podendo possivelmente evitar a conversão de sujeitos saudáveis para CCLa e DA. Desta forma esta pesquisa indica que este perfil de

biomarcador é passível de ser modificado pela administração do *Souvenaid*®, uma vez que o mesmo mostrou-se atuante na biossíntese dos lipídios de interesse.

● Complexos Vitamínicos

Vitaminas do complexo B

A classe de vitaminas B inclui tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), piridoxina (B6), folato (B9) e cobalamina (B12)⁵³. Baixos níveis séricos de vitaminas do complexo B são frequentemente encontrados em idosos. Particularmente, a deficiência de vitaminas do complexo B tem sido associada a quadros de declínio cognitivo e demências⁵⁴.

A homocisteína é um aminoácido resultante da biossíntese de metionina e cisteína que está intimamente relacionado com o metabolismo de vitaminas do complexo B⁵⁵. Em quadros demenciais, as concentrações de homocisteína se mostraram associadas aos déficits cognitivos⁵⁶. Achados apontam que o aumento dos níveis deste aminoácido está envolvido com os mecanismos patológicos que levam à neurodegeneração⁵⁷.

Evidências apontam que a suplementação com vitaminas do complexo B é capaz de regular a formação de homocisteína em poucos dias⁵⁸. Desta forma, o estudo de Frick e cols⁵⁹ testou se a administração de vitaminas do complexo B, através do composto *Beneuran*® (50 mg de vitamina B1, 50 mg de vitamina B6, 5 mg de ácido fólico e 0,05 mg de vitamina B12), seria capaz de reduzir os níveis sanguíneos de homocisteína em pacientes com DA. Após um mês de suplementação diária este

estudo revelou que o composto foi eficiente em gerar declínio significativo ($p < 0,01$) das concentrações sanguíneas de homocisteína nestes pacientes.

Uma vez que os níveis de homocisteína podem ser reduzidos também através da administração de ácido fólico⁶⁰ e entendendo o potencial dos Inibidores de Colinesterase (anti-ChE) na redução dos níveis de peptídeos β -amilóide no LCR (intimamente associados à fisiopatologia da DA)⁶¹, o estudo de Connelly e cols⁶² testou a ação conjunta dos anti-ChE e ácido fólico em paciente com DA. O estudo constatou que após 6 meses, a suplementação diária com 1 mg de ácido fólico e anti-ChE produziram uma melhora significativa nas Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVDs) e comportamento social ($p = 0,03$) de indivíduos com DA. Desta forma, a evidência indica que a ação sinérgica de ácido fólico com os anti-ChE melhoram a funcionalidade dos indivíduos afetados pela condição através de vias que vão além das dependentes da homocisteína.

CONCLUSÃO

Até o momento, os tratamentos farmacológicos convencionais para DA possuem efeitos limitados à melhora sintomatológica e retardo nos avanços da doença, desta forma há uma necessidade não atendida de se desenvolver alternativas que possam ser utilizadas concomitantemente às tradicionais e que garantam progressos aos resultados terapêuticos. Neste sentido, a presente revisão reúne achados sobre alguns nutrientes capazes de reduzir a carga oxidativa ligada a patogênese da doença, alterar os níveis de alguns biomarcadores

envolvidos na condição; reduzir citocinas pró-inflamatórias; gerar melhorias na cognição, comportamento, humor, comportamento social, funcionalidade, entre outros. Consequentemente, estes resultados indicam que os ativos representam uma estratégia potencialmente útil, segura, de baixo custo e não invasiva para somar com abordagens farmacológicas tradicionais de forma precoce ou durante o curso da doença.

Limitações do estudo

A escassez de estudos experimentais envolvendo a temática foi a maior limitação encontrada.

CONFLITO DE INTERESSES

Neste estudo não houve conflito de interesse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Devassy JG, Leng S, Gabbs M, Monirujjaman M, Aukema HM. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Oxylipins in Neuroinflammation and Management of Alzheimer Disease. *Adv Nutr*. 2016;7(5):905-916. Published 2016 Sep 15.
2. Vatanabe IP, Pedroso RV, Manzine PR., Chagas M., de Moraes Fabrício D, Grigoli, MM, Naves MA., Pott-Jr H, Cominetti MR. (2021). ADAM10: Biomarker of mild cognitive impairment but not of cognitive frailty. *Exp Gerontol*. 2021;149:111303.
3. Muñoz Fernández SS, Lima Ribeiro SM. Nutrition and Alzheimer Disease. *Clin Geriatr Med*. 2018;34(4):677-697.
4. Shewale SJ, Huebinger RM, Allen MS, Barber RC. (2013). The potential role of epigenetics in Alzheimer's disease etiology. *Biol. System*. 2013; 2(3): 114.
5. Cremonini AL, Caffa I, Cea M, Nencioni A, Odetti P, Monacelli F. Nutrients in the Prevention of Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:9874159. Published 2019 Sep 4.
6. Brayne C, Miller B. Dementia and aging populations-A global priority for contextualized research and health policy. *PLoS Med*. 2017;14(3):e1002275. Published 2017 Mar 28.
7. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó, J San Julián B, Sanchez-Tainta A, Ros E, Valls-Pedret C, & Martinez-Gonzalez MÁ. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(12):1318-1325.
8. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre, R, Martínez-González MÁ, Martínez-Lapiscina EH, Fitó M, Pérez-Heras A, Salas-Salvadó J, Estruch, R, Ros E. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in JAMA Intern Med. 2018 Dec 1;178(12):1731-1732]. *JAMA Intern Med*. 2015;175(7):1094-1103.
9. McGrattan A M, McGuinness B, McKinley MC, Kee F, Passmore P, Woodside JV, McEvoy CT. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Curr Nutr Rep*. 2019;8(2):53-65.
10. Nicolai V, Lucarelli M, Fusco A. Environment, epigenetics and neurodegeneration: Focus on nutrition in Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2015;68:8-12.
11. Athanasopoulos D, Karagiannis G, Tsohaki M. Recent Findings in Alzheimer Disease and Nutrition Focusing on Epigenetics. *Adv Nutr*. 2016;7(5):917-927. Published 2016 Sep 15.
12. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(1):13-17.
13. Monacelli F, Acquarone E, Giannotti C, Borghi R, Nencioni A. Vitamin C, Aging and Alzheimer's Disease. *Nutrients*. 2017;9(7):670. Published 2017 Jun 27.
14. Miquel S, Champ C, Day J, Aarts E, Bahr BA, Bakker M, Bánáti D, Calabrese V, Cederholm T, Cryan J, Dye L,

- Farrimond JA, Korosi A, Layé S, Maudsley S, Milenkovic D, Mohajeri MH, Sijben J, Solomon A, Spencer JPE, Thuret S, Vanden Berghe W, Vauzour D, Vellas B, Wesnes K, Willatts P, Wittenberg R, Geurts L. Poor cognitive ageing: Vulnerabilities, mechanisms and the impact of nutritional interventions. *Ageing Res Rev.* 2018;42:40-55.
15. Nascimento CQD, Barros-Neto JA, Vieira NFL, Menezes-Filho JA, Neves SJF, Lima SO. Selenium concentrations in elderly people with Alzheimer's disease: a cross-sectional study with control group. *Rev Bras Enferm.* 2021;74Suppl 2(Suppl 2):e20200984. Published 2021 Jul 5.
16. Schweizer U, Bräuer AU, Köhrle J, Nitsch R, Savaskan NE. Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Res Brain Res Rev.* 2004;45(3):164-178.
17. Berr C, Balansard B, Arnaud J, Roussel AM, Alperovitch A. Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. Etude du Vieillissement Artériel. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(10):1285-1291.
18. Cardoso BR, Ong TP, Jacob-Filho W, Jaluul O, Freitas MI, Cozzolino SM. Nutritional status of selenium in Alzheimer's disease patients. *Br J Nutr.* 2010;103(6):803-806.
19. Cardoso BR, Roberts BR, Malpas CB, Vivash L, Genc S, Saling MM, Desmond P, Steward C, Hicks RJ, Callahan J, Brodtmann A, Collins S, Macfarlane S, Corcoran NM, Hovens CM, Velakoulis D, O'Brien TJ, Hare DJ, Bush AI. Supranutritional Sodium Selenate Supplementation Delivers Selenium to the Central Nervous System: Results from a Randomized Controlled Pilot Trial in Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics.* 2019;16(1):192-202.
20. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, Härkänen T, Marniemi J, Heliövaara M, Rissanen H, Montonen J, Reunanen A. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology.* 2008;19(5):666-671.
21. Moretti R, Morelli ME, Caruso P. Vitamin D in Neurological Diseases: A Rationale for a Pathogenic Impact. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2245. Published 2018 Jul 31.
22. Anjum I, Jaffery SS, Fayyaz M, Samoo Z, Anjum S. The Role of Vitamin D in Brain Health: A Mini Literature Review. *Cureus.* 2018;10(7):e2960. Published 2018 Jul 10.
23. Garcion E, Nataf S, Berod A, Darcy F, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in rat central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *Brain Res Mol Brain Res.* 1997;45(2):255-267.
24. Moon M, Song H, Hong H J, Nam D W, Cha MY, Oh MS, Yu J, Ryu H, Mook-Jung, I. Vitamin D-binding protein interacts with A β and suppresses A β -mediated pathology. *Cell Death Differ.* 2013;20(4):630-638.
25. Bamberger ME, Harris ME, McDonald DR, Husemann J, Landreth GE. A cell surface receptor complex for fibrillar beta-amyloid mediates microglial activation. *J Neurosci.* 2003;23(7):2665-2674.
26. Patel P, Shah J. Role of Vitamin D in Amyloid clearance via LRP-1 upregulation in Alzheimer's disease: A potential therapeutic target? *J Chem Neuroanat.* 2017;85:36-42.
27. Miller BJ, Whisner CM, Johnston CS. Vitamin D Supplementation Appears to Increase Plasma A β 40 in Vitamin D Insufficient Older Adults: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis.* 2016;52(3):843-847.
28. Jia J, Hu J, Huo X, Miao R, Zhang Y, Ma F. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood A β -related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(12):1347-1352.
29. Cholerton B, Baker LD, Craft S. Insulin, cognition, and dementia. *Eur J Pharmacol.* 2013;719(1-3):170-179.
30. Avgerinos KI, Kalaitzidis G, Malli A, Kalaitzoglou D, Myserlis PG, Lioutas VA. Intranasal insulin in Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment: a systematic review. *J Neurol.* 2018;265(7):1497-1510.
31. Stein MS, Scherer SC, Ladd KS, Harrison LC. A randomized controlled trial of high-dose vitamin D2 followed by intranasal insulin in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011;26(3):477-484.
32. Lin PY, Cheng C, Satyanarayanan SK, Chiu LT, Chien

- YC, Chuu CP, Lan TH, Su, KP. Omega-3 fatty acids and blood-based biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A randomized placebo-controlled trial. *Brain Behav Immun*. 2022;99:289-298.
33. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2018;9:345-381.
34. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology*. 1996;47(2):425-432.
35. Yan L, Xie Y, Satyanarayanan SK, Zeng H, Liu Q, Huang M, Ma Y, Wan JB, Yao, X, Su KP, Su H. Omega-3 polyunsaturated fatty acids promote brain-to-blood clearance of β -Amyloid in a mouse model with Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun*. 2020;85:35-45.
36. Cutuli D. Functional and Structural Benefits Induced by Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids During Aging. *Curr Neuroparmacol*. 2017;15(4):534-542.
37. Ege D. Action Mechanisms of Curcumin in Alzheimer's Disease and Its Brain Targeted Delivery. *Materials (Basel)*. 2021;14(12):3332. Published 2021 Jun 16.
38. Mishra S, Palanivelu K. The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol*. 2008;11(1):13-19.
39. Westermark P, Andersson A, Westermark GT. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. *Physiol Rev*. 2011;91(3):795-826.
40. Raimundo AF, Ferreira S, Martins IC, Menezes R. Islet Amyloid Polypeptide: A Partner in Crime With A β in the Pathology of Alzheimer's Disease. *Front Mol Neurosci*. 2020;13:35. Published 2020 Mar 20.
41. Abaffy T, Cooper GJ. GSK3 involvement in amylin signaling in isolated rat soleus muscle. *Peptides*. 2004;25(12):2119-2125.
42. Zhang Y, Song W. Islet amyloid polypeptide: Another key molecule in Alzheimer's pathogenesis? *Prog Neurobiol*. 2017;153:100-120.
43. Thota RN, Rosato JI, Dias CB, Burrows TL, Martins RN, Garg ML. Dietary Supplementation with Curcumin Reduce Circulating Levels of Glycogen Synthase Kinase-3 β and Islet Amyloid Polypeptide in Adults with High Risk of Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease. *Nutrients*. 2020;12(4):1032. Published 2020 Apr 9.
44. Dhitavat S, Rivera ER, Rogers E, Shea TB. Differential efficacy of lipophilic and cytosolic antioxidants on generation of reactive oxygen species by amyloid-beta. *J Alzheimers Dis*. 2001;3(6):525-529.
45. Chan A, Paskavitz J, Remington R, Rasmussen S, Shea TB. Efficacy of a vitamin/nutriceutical formulation for early-stage Alzheimer's disease: a 1-year, open-label pilot study with an 16-month caregiver extension. *Am J Alzheimer's Dis Other Dement*. 2008;23(6):571-585.
46. Lovell MA, Xie C, Markesbery WR. Decreased glutathione transferase activity in brain and ventricular fluid in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1998;51(6):1562-1566.
47. Liu H, Wang H, Shenvi S, Hagen TM, Liu RM. Glutathione metabolism during aging and in Alzheimer disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1019:346-349.
48. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci*. 2003;26(3):137-146.
49. St George-Hyslop PH. Genetic factors in the genesis of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;924:1-7.
50. Kennedy BP, Bottiglieri T, Arning E, Ziegler MG, Hansen LA, Masliah E. Elevated S-adenosylhomocysteine in Alzheimer brain: influence on methyltransferases and cognitive function. *J Neural Transm (Vienna)*. 2004;111(4):547-567.
51. Remington R, Chan A, Paskavitz J, Shea TB. Efficacy of a vitamin/nutriceutical formulation for moderate-stage to later-stage Alzheimer's disease: a placebo-controlled pilot study. *Am J Alzheimer's Dis Other Dement*. 2009;24(1):27-33.
52. Hartmann T, van Wijk N, Wurtman RJ, Olde Rikkert MG, Sijben JW, Soinen H, Vellas B, Scheltens P. A nutritional approach to ameliorate altered phospholipid metabolism in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*.

2014;41(3):715-717.

53. Morris MC, Schneider JA, Tangney CC. Thoughts on B-vitamins and dementia. *J Alzheimers Dis.* 2006;9(4):429-433.

54. Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Tettamanti M, Lucca U. Homocysteine and B vitamins in mild cognitive impairment and dementia. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(10):1096-1100.

55. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J.* 2015;14:6. Published 2015 Jan 10.

56. Garcia A, Zanibbi K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. *CMAJ.* 2004;171(8):897-904.

57. White, AR, Huang X, Jobling MF, Barrow, CJ, Beyreuther K, Masters CL, Bush AI, Cappai R. Homocysteine potentiates copper- and amyloid beta peptide-mediated toxicity in primary neuronal cultures: possible risk factors in the Alzheimer's-type neurodegenerative pathways. *J Neurochem.* 2001;76(5):1509-1520.

58. Van Guldener C, Stehouwer CD. Homocysteine-lowering treatment: an overview. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2(9):1449-1460.

59. Frick B, Gruber B, Schroecksnadel K, Leblhuber F, Fuchs D. Homocysteine but not neopterin declines in demented patients on B vitamins. *J Neural Transm (Vienna).* 2006;113(11):1815-1819.

60. Shea TB, Lyons-Weiler J, Rogers E. Homocysteine, folate deprivation and Alzheimer neuropathology. *J Alzheimers Dis.* 2002;4(4):261-267.

61. Nitsch RM, Deng M, Tennis M, Schoenfeld D, Growdon JH. The selective muscarinic M1 agonist AF102B decreases levels of total Aβ in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2000;48(6):913-918.

62. Connelly PJ, Prentice NP, Cousland G, Bonham J. A randomised double-blind placebo-controlled trial of folic acid supplementation of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008;23(2):155-160.