

ESTADO NUTRICIONAL E RISCO DE DOENÇA DE ALZHEIMER

NUTRITIONAL STATUS AND RISK OF ALZHEIMER'S DISEASE

A.R.
ARTIGO REVISÃO

Maria Janaina Bernarda da Silva¹; Marcela Paloro¹; Mike Yoshio Hamasaki^{1,2*}

¹ Complexo Educacional das Faculdades Metropolitanas Unidas, Av. Santo Amaro, 1239 – Vila Nova Conceição – CEP: 04505-002, São Paulo, Brasil

² Departamento de Emergências Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Av. Doutor Arnaldo, 455 - Cerqueira César – CEP: 01246-904, 3º andar – sala 3132, São Paulo, Brasil

*Endereço para correspondência:

Mike Yoshio Hamasaki
Complexo Educacional Faculdades Metropolitanas Unidas, Unidade Santo Amaro, Campus da Saúde
Av. Santo Amaro, 1239 – Vila Nova Conceição – CEP: 04505-002 – São Paulo, SP, Brasil.
mike.yoha@gmail.com

Histórico do artigo:

Recebido a 16 de fevereiro de 2016
Aceite a 19 de março de 2016

RESUMO

Doença de Alzheimer é uma desordem neurodegenerativa caracterizada por depósitos de peptídeos beta-amiloides extracelulares e emaranhados neurofibrilares intracelulares. Em termos sintomatológicos, as alterações das funções cognitivas são as condições mais frequentemente encontradas nos indivíduos com doença de Alzheimer, sendo a demência a principal delas. Entre os diversos fatores de risco para a doença, é amplamente reconhecido que a idade é o principal deles. Segundo as associações americana, brasileira, britânica e canadense de Alzheimer, fatores ambientais de risco, associados ao estilo de vida, são igualmente importantes para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Diversos artigos científicos sugerem que a obesidade está entre os fatores associados ao estilo de vida que podem aumentar a incidência dessa doença. Entretanto, um estudo publicado recentemente aponta resultados discrepantes quanto ao verdadeiro papel da obesidade em promovê-la. Levando em consideração a divergência presente na literatura científica sobre as influências da obesidade e do baixo peso na gênese da demência, este trabalho refletiu sobre os aspetos fisiopatológicos que confirmam se o estado nutricional pode ou não ser considerado fator de risco para a doença de Alzheimer.

PALAVRAS-CHAVE

Desnutrição, Doença de Alzheimer, Inflamação, Obesidade, Stresse oxidativo

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder characterized by deposits of extracellular amyloid-beta peptides and intracellular neurofibrillary tangles. In symptomatological terms, alterations of cognitive functions are the most frequently encountered conditions in individuals with Alzheimer's disease, dementia being the main one. Amongst the diverse risk factors for Alzheimer's disease, age is widely recognized as the principal one. According to the American, Brazilian, British and Canadian Alzheimer's associations, environmental factors of risk, associated with lifestyle, are equally important for the development of Alzheimer's disease. These above-mentioned Alzheimer's associations and several scientific articles suggest that obesity is among the factors associated with lifestyle that may increase the incidence of this disease. Nonetheless, a recently published study points to conflicting results as to the true role of obesity in promoting it. Taking into account the clash of opinions present in scientific literature on the influence of obesity and malnutrition on the genesis of dementia, this scientific paper aims to speculatively investigate physiopathological aspects which confirm whether obesity or malnutrition may or may not be considered risk factors for Alzheimer's disease.

KEYWORDS

Malnutrition, Alzheimer's disease, Inflammation, Obesity, Oxidative stress

INTRODUÇÃO

Em quase todos os países, a proporção de pessoas com mais de 60 anos está crescendo mais rapidamente que qualquer outro grupo de idade, como consequência do aumento da expectativa de vida e do declínio das taxas de fecundidade (1). Apesar do processo de envelhecimento não estar, necessariamente, relacionado a doenças e incapacidades, as doenças crónico-degenerativas são frequentemente encontradas entre os idosos. Assim, a tendência actual é haver um número crescente de indivíduos idosos que, apesar de viverem mais, apresentam maiores condições crónicas (2). Segundo dados retirados do Plano Nacional de Saúde

(PNS), em 2011, a população de portugueses com 65 anos ou mais representava 19,1%, contrastando com os 14,9% correspondentes à população com menos de 15 anos. Saliente-se que a proporção de idosos no país era de 17,0% em 2005 e de apenas 8,0% em 1960. Para 2020, espera-se que a proporção de idosos com 65 e mais anos aumente para 21%, incluindo este valor 6% de indivíduos com 80 ou mais anos (3).
Dentre as diversas condições crónicas que acometem o idoso, a doença de Alzheimer (DA) destaca-se devido à sua alta incidência neste grupo populacional. Estima-se que mais de 44 milhões de pessoas em todo o mundo

foram diagnosticadas com DA em 2014 e este número é projetado para dobrar até 2030 (4). Em termos sintomatológicos, as alterações das funções cognitivas são as condições mais frequentes nos indivíduos com DA. Dentre as diversas circunstâncias que induzem as alterações das funções cognitivas encontradas no idoso, a demência destaca-se, tendo como causa mais comum a DA, que responde por 60% a 70% de todos os casos (5).

A demência é uma síndrome crônica e progressiva que acomete o funcionamento do sistema nervoso central (SNC), comprometendo várias funções encefálicas, incluindo memória, raciocínio, orientação, compreensão, cálculo, capacidade de aprendizagem, linguagem e julgamento (6). Existe correlação direta entre a demência e o envelhecimento. Em países desenvolvidos, a cada 10 indivíduos com mais de 65 anos, 1 é afetado por algum grau de demência, e essa incidência triplica em idosos com mais de 85 anos (7).

Dentre os diversos fatores de risco para o desenvolvimento da DA, é amplamente reconhecido que a idade é o principal deles (4). De acordo com as associações americana, brasileira, britânica e canadense de Alzheimer, os fatores ambientais de risco, associados ao estilo de vida, são igualmente importantes para o desenvolvimento da DA. Diversos artigos científicos sugerem que a obesidade está entre os fatores associados ao estilo de vida que podem aumentar a incidência da DA. Entretanto, um estudo publicado recentemente apontou resultados contraditórios com os observados na literatura científica (8).

Baseado nos registos médicos de quase 2 milhões de doentes britânicos, acompanhados por duas décadas (durante o qual 45.507 foram diagnosticados com demência), um grupo de pesquisadores demonstrou que pessoas magras [Índice de Massa Corporal (IMC) abaixo de 20 kg/m²], entre 40 e 55 anos de idade têm, futuramente, um risco aumentado em 34% de apresentar demência, em comparação com as normoponderais. Reforçando ainda que, as pessoas com obesidade mórbida (IMC acima de 40 kg/m²) têm uma diminuição do risco de demência em 29%, em comparação às pessoas de peso normal (8). Interessantemente, numa publicação realizada pelo Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável (PNPAS), os autores chegaram à conclusão de que o baixo peso e o excesso de peso ou obesidade são fatores igualmente importantes para o desenvolvimento de complicações associadas à DA (9).

Considerando as divergências presentes na literatura sobre a influência da obesidade e do baixo peso na gênese da demência, este trabalho refletiu sobre os aspetos fisiopatológicos que confirmam se o estado nutricional pode ou não ser considerado fator de risco para a DA.

OBESIDADE INDUZ ALTERAÇÕES COGNITIVAS?

Os estudos epidemiológicos evidenciam que a DA pode ser relacionada com fatores associados à obesidade. Entre 1994 a 2006, Whitmer et al. (10) avaliaram a relação entre o IMC e o risco de desenvolver DA em um grupo de indivíduos (n=10.136) com idade média de 36 anos. Os resultados revelaram que o IMC alto durante a vida adulta é um forte indicador para o desenvolvimento de Alzheimer. Outro estudo de coorte (n=9844) foi realizado em pessoas que tinham o colesterol total \geq 240 mg/dL durante a vida adulta. Os resultados demonstraram um risco acrescido de vir a ter DA de 57% desses indivíduos, em desenvolver a DA após 30 anos, comparativamente com os que tinham níveis inferiores a 200 mg/dL (11).

Todavia os aspetos epidemiológicos, isoladamente, não explicam o que realmente gera as alterações cognitivas em algumas pessoas obesas, pois são puramente observacionais. Assim, estudos experimentais da área básica de saúde são essenciais para justificar com maior exatidão o(s) motivo(s) e fatores específicos da obesidade que

poderiam induzir um declínio das funções cognitivas. Nesse sentido, o processo inflamatório crônico e sistêmico, decorrente da obesidade, e a atividade das células da micróglia, presentes no SNC, parecem desempenhar um papel-chave.

O tecido adiposo está localizado em diversos sítios anatómicos (depósitos múltiplos) e coletivamente compõe o órgão adiposo. Basicamente, esse órgão é composto por dois citotipos funcionalmente distintos: o tecido adiposo castanho e o tecido adiposo branco. Atualmente, é reconhecido que os adipócitos, especialmente os do tecido adiposo branco, podem secretar várias citocinas e proteínas de fase aguda que, direta ou indiretamente, elevam a produção e circulação de fatores relacionados à inflamação (12). Dentre todas as adipocinas relacionadas com processos inflamatórios, a Interleucina 6 (IL-6), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a leptina e a adiponectina vêm recebendo atenção particular da literatura especializada (13).

Estudos recentes têm demonstrado que o envelhecimento é caracterizado por um quadro inflamatório sistêmico, crônico e de baixa intensidade, sendo chamado pela literatura científica de *inflammaging* (14). Ainda não se sabe ao certo qual é a etiologia do *inflammaging*, nem o seu papel para a gênese de diversas doenças crônicas geralmente observadas nos idosos. Por outro lado, o envelhecimento e a obesidade parecem ser fatores que coexistem. Huang et al. (15) relataram que a prevalência de obesidade vem aumentando substancialmente em vários países nesta última década, apresentando prevalência elevada sobretudo na população de idosos. Desta forma, questiona-se, se poderia a obesidade ser um dos fatores etiológicos para o *inflammaging*? O aumento de mediadores inflamatórios sistêmicos, provocado pelo *inflammaging* ou pela obesidade, afeta diversos órgãos. As evidências indicam que a inflamação sistêmica pode-se propagar para o SNC, induzindo diversas alterações nas funções encefálicas. Muitos relatos científicos apontam que, provavelmente, a ação da micróglia seja a principal via citológica de interação do encéfalo com o processo inflamatório sistêmico. As células da micróglia são fundamentais na vigilância imunológica e também para facilitar as respostas coordenadas entre o sistema imune e o SNC (16). Mesmo que ainda não seja um consenso em neurociência, é reconhecido que as micróglia apresentam funções muito similares com as dos macrófagos (no sistema imunológico) (17). Em condições de homeostase, as micróglia do encéfalo apresentam um estado inativo, envolvendo-se com o processo de fagocitose de fragmentos celulares apoptóticos, monitorização e adequação das sinapses interneuronais (16, 18). Entretanto, em condições de lesão, as micróglia podem apresentar dois fenótipos diferentes: o estado ativo e o estado pré-ativado ou sensibilizado (do inglês, *primed*) (19). O estado ativo da micróglia pode ser observado em lesões locais e sistêmicas de alta intensidade, como o trauma cranioencefálico e o choque séptico, respetivamente. Nessa condição, ocorrem elevadas produções e secreções de mediadores pró-inflamatórios e de diversas moléculas citotóxicas. Já o estado pré-ativado é a condição intermediária entre o inativo e o ativo, na qual ocorrem pequenas produções e secreções de mediadores pró-inflamatórios e de moléculas citotóxicas. Ainda são desconhecidas as condições que induzem o estado pré-ativado da micróglia, porém essa condição é geralmente observada no SNC de animais idosos (20). Um aumento modesto no perfil inflamatório do encéfalo e alterações na função microglial no envelhecimento, provavelmente, têm consequências comportamentais e cognitivas de longo prazo.

Estudo realizado por Sheridan (21) demonstrou que camundongos alimentados com ração hipercalórica apresentaram aumento da expressão microglial de receptores para leptina, receptores toll-like 2 e receptores toll-like 4, quando comparados com camundongos alimentados com

ração normal. Resultados dessa natureza sugerem que o processo inflamatório observado na obesidade, assim como no envelhecimento, induz alterações da função microglial, podendo ser um link importante entre obesidade e DA (22).

A Figura 1 representa de maneira resumida e especulativa a via fisiopatológica da obesidade como fator que induz alterações no SNC.

BAIXO PESO INDUZ ALTERAÇÕES COGNITIVAS?

Os hábitos de vida determinam o estado geral de saúde. Apesar da enorme quantidade de artigos científicos relacionando a obesidade como fator que induz um baixo estado geral de saúde, sabe-se que a magreza excessiva também pode ser associada a alterações do estado de saúde do indivíduo. Baixo peso pode indicar desnutrição, sendo este um fator que predispõe a uma série de complicações graves, incluindo tendência à infecção, deficiência na cicatrização de feridas, falência respiratória, insuficiência cardíaca, diminuição da síntese de proteínas hepáticas com produção de metabólitos anormais, diminuição da filtração glomerular e da produção de suco gástrico (23).

A desnutrição tem sido descrita como sendo um desequilíbrio entre a ingestão e a exigência de alimentos, o que resulta em alterações do metabolismo. Deficiências na ingestão de determinadas vitaminas podem induzir alterações das funções cognitivas. De acordo com os autores da Triage Theory, a deficiência de micronutrientes acelera o envelhecimento, cancro e deterioração dos neurónios, causando potencialmente o declínio da função do cérebro com o avançar da idade (24).

A vitamina B12, ou cianocobalamina, desempenha importantes funções metabólicas e neurotróficas no organismo. Doentes com deficiência desta vitamina podem apresentar neuropatia periférica e distúrbios psiquiátricos, por exemplo (9, 25). Disfunções neurológicas não são exclusivamente encontradas em indivíduos com deficiências na ingestão de vitamina B12. Também a vitamina C tem sido relacionada a várias funções no SNC, incluindo proteção contra stresse oxidativo, neuromodulação e angiogénese (9,26).

Um estudo que analisou 63 participantes com DA, indicou que estes

apresentavam níveis plasmáticos inferiores de diversas vitaminas, entre estas a vitamina C (27). Outro estudo em pessoas idosas com doença de Alzheimer, mostrou que estas tinham níveis plasmáticos significativamente menores de vitaminas A, C, E, ácido fólico e B12 comparativamente com os que não tinham problemas cognitivos (28). Experiências laboratoriais em roedores demonstraram que a abstinência de vitamina C provoca diminuição do volume e do número de neurónios no hipocampo, alterações que se justificam pela ação antioxidante essencial desta vitamina no cérebro (29).

A produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), de nitrogênio (ERN), entre outras, é parte do metabolismo humano, sendo observada em diversas condições fisiológicas. Por outro lado, quando sua produção é exacerbada, o organismo dispõe de um eficiente sistema antioxidante que controla e restabelece o equilíbrio. O stresse oxidativo resulta do desequilíbrio entre o sistema pró e antioxidante, com predomínio do pró-oxidante e dano celular como consequência (30). Hipoteticamente, a baixa ingestão alimentar, especialmente de alimentos antioxidantes, resulta no aumento do stresse oxidativo, o que induz lesões encefálicas, as quais, conseqüentemente, estão associadas a disfunções cognitivas. Estudos têm associado a disfunção mitocondrial à DA. Essa disfunção implica alterações das enzimas que participam da cadeia transportadora de eletrões, produção de ERO, provocando anormalias estruturais, stresse oxidativo e apoptose. Todas essas alterações já foram descritas em estádios iniciais da DA, antes da deposição das placas beta-amiloides e associadas à fosforilação da proteína tau (31).

Vários compostos antioxidantes presentes em alguns alimentos, como vitamina E, curcumina, Ginkgo biloba e ácido lipoico, têm demonstrado uma capacidade de restaurar as funções mitocondriais. Os efeitos terapêuticos desses compostos têm sido sugeridos como responsáveis por redução do acúmulo de placas beta-amiloides, aumento da neuroplasticidade, bem como pela proteção da mitocôndria contra os efeitos citotóxicos das placas beta-amiloides e atenuação dos prejuízos cognitivos apresentados na DA (32). Esses resultados sugerem a importante participação de componentes da alimentação na fisiopatologia da DA.

Figura 1

Hipótese da via fisiopatológica da obesidade como fator que induz alterações cognitivas

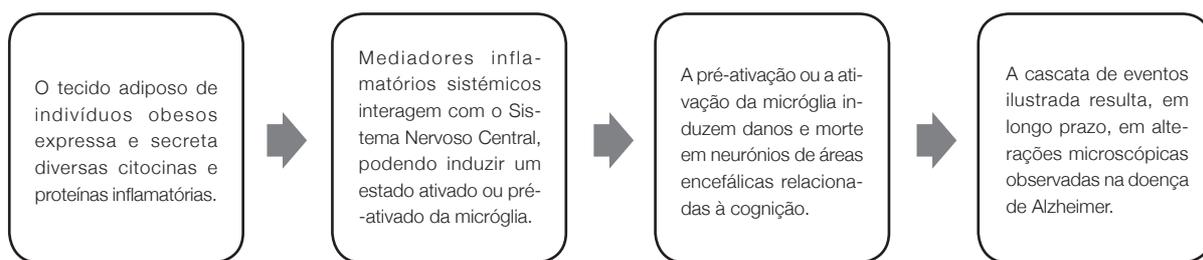
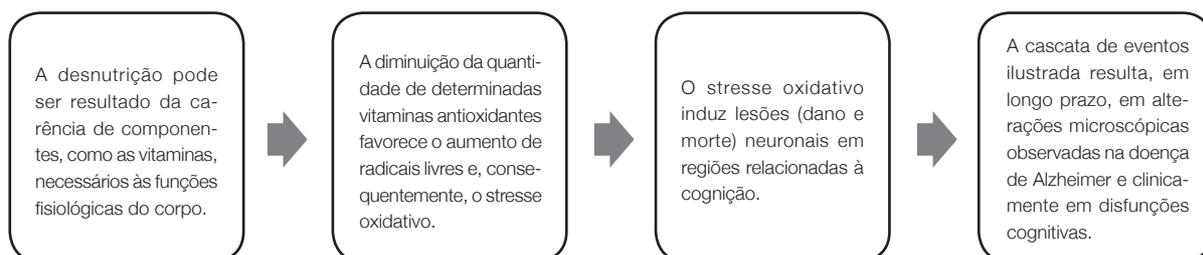


Figura 2

Hipótese da via fisiopatológica da desnutrição como fator que induz alterações cognitivas



Diversos estudos epidemiológicos prospectivos mostraram que os antioxidantes parecem ter um papel central na prevenção do desenvolvimento de demências. Contudo, os resultados de ensaios clínicos ainda são controversos (33). Segundo a PNPAS (9), ainda não existe evidência científica suficiente para suportar a recomendação de suplementação específica de antioxidantes na prevenção e tratamento da doença de Alzheimer.

A Figura 2 representa de maneira resumida e especulativa a via fisiopatológica da desnutrição como fator que induz alterações no SNC, justificando o que vem sendo demonstrado na literatura científica.

ANÁLISE CRÍTICA E CONCLUSÕES

O estado nutricional expressa o grau de atendimento às necessidades fisiológicas por nutrientes, para manter a composição e as funções adequadas do organismo. Disfunções do estado nutricional contribuem para o aumento da morbimortalidade e são facilmente encontradas em idosos, podendo estar associada à fisiopatologia da DA. Os papéis fisiopatológicos da obesidade e da desnutrição na gênese de alterações cognitivas ainda não são totalmente compreendidos e, provavelmente são, mais amplos e complexos do que se descreveu neste artigo, considerando que algumas características fisiopatológicas são compartilhadas nas duas condições. Especular com base na literatura científica pode trazer à tona ideias que promovam uma maior compreensão dessas vias fisiopatológicas, proporcionando, possivelmente, um melhor tratamento e prevenção da DA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Health topics – Ageing [Internet]. World Health Organization; 2015 [citado 09 Out 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/topics/ageing/en>
2. Alves LC, Leimann BCQ, Vasconcelos MEL, Carvalho MS, Vasconcelos AGG, Fonseca TCO, et al. A influência das doenças crônicas na capacidade funcional dos idosos do Município de São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2007; 23(8):1924-30.
3. Plano Nacional de Saúde. Plano Nacional de Saúde (PNS) 2012-2016 [Internet]. Portugal: Perfil de Saúde em Portugal; 2012 [citado 27 mar 2015]. Disponível em: http://1nj5ms2lli5hdggbe3mm7ms5.wengine.netdna-cdn.com/files/2012/02/Perfil_Saude_2013-01-17.pdf
4. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2014 – Dementia and Risk Reduction: an analysis of protective and modifiable factors [Internet]. London: Alzheimer's Disease International; 2014 [citado 09 Out 2015]. Disponível em: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2014.pdf>
5. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2009 [Internet]. Alzheimer's Disease International; 2009 [citado 09 Out 2015]. Disponível em: <https://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport.pdf>
6. Park MJ. Implementing Evidence into Practice for Best Dementia Care. *J Korean Acad Nurs*. 2015; 45(4):495-500.
7. Strauss E von, Viitanen M, De Ronchi D, Winblad B, Fratiglioni L. Aging and the occurrence of dementia: findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians. *Arch Neurol*. 1999; 56(5):587-92.
8. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME, Pearce N, Douglas I, Wing K, et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(6):431-6.
9. Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável. Nutrição e Doença de Alzheimer [Internet]. Portugal: Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável; 2015 [citado 27 mar 2016]. Disponível em: http://www.alimentacaosaudavel.dgs.pt/activeapp/wp-content/files_mf/1444910422Nutri%C3%A7%C3%A3o%20e%20Doen%C3%A7a%20de%20Alzheimer.pdf
10. Whitmer RA, Gunderson EP, Quesenberry CP Jr, Zhou J, Yaffe K. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2007; 4(2):103-9.
11. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer A. Midlife serum cholesterol

and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2009; 28: 75-80.

12. Bullo M, Garcia-Lorda P, Megias I, Salas-Salvado J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obesity Res*. 2003; 11(4):525-31.
13. Prado WL, Lofrano MC, Oyama LM, Dâmaso AR. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Rev Bras Med Esporte*. 2009; 15(5): 378-83.
14. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69 (1 Suppl):S4-9.
15. Huang KC, Lee MS, Lee SD, Chang YH, Lin YC, Tu SH, et al. Obesity in the elderly and its relationship with cardiovascular risk factors in Taiwan. *Obes Res*. 2005; 13(1):170-8.
16. Jacob Filho W, Jorge AAL, Busse AL, Galvão CES, Silva FP, Tibério IFLC. *Envelhecimento: Uma visão multidisciplinar*. São Paulo: Atheneu; 2015.
17. Perry VH, Teeling J. Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration. *Semin Immunopathol*. 2013; 35(5): 601-12.
18. Tremblay ME, Lowery RL, Majewska AK. Microglial interactions with synapses are modulated by visual experience. *PLoS Biol*. 2010; 8(11):e1000527.
19. Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, Giustetto M, Ferreira TA, Guiducci E, Dumas L, Ragozzino D, Gross CT. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*. 2011; 333(6048):1456-8.
20. Norden DM, Godbout JP. Microglia of the Aged Brain: Primed to be Activated and Resistant to Regulation. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013; 39(1):19-34.
21. Sheridan PA. Obesity and microglial activation: potential for synergism in neurodegenerative diseases. *FASEB J*. 2010; 24 (Meeting Abstract): 326.4.
22. Dheen ST, Kaur C, Ling EA. Microglial Activation and Its Implications in the Brain Diseases. *Curr Med Chem*. 2007; 14(11):1189-97.
23. Acuna K, Cruz T. Avaliação do estado nutricional de adultos e idosos e situação nutricional da população brasileira. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004; 48(3):345-61.
24. Mohajeri MH, Troesch B, Weber P. Inadequate supply of vitamins and DHA in the elderly: Implications for brain aging and Alzheimer-type dementia. *Nutrition*. 2015; 31(2):261-75.
25. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in Health and Disease. *Nutrients*. 2010; 2(3):299-316.
26. Tveden-Nyborg P, Johansen LK, Raida Z, Villumsen CK, Larsen JO, Lykkesfeldt J. Vitamin C deficiency in early postnatal life impairs spatial memory and reduces the number of hippocampal neurons in guinea pigs. *Am. J. Clin. Nutr*. 2009; 90(3):540-6.
27. Rinaldi P, Polidori MC, Metastasio A, Mariani E, Mattioli P, Cherubini A, Catani M, Cecchetti R, Senin U, Mecocci P. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2003; 24:915-9.
28. Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, Luchsinger J, Kamphuis P, Yaffe K, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2014; 10:485-502.
29. Hansen SN, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Does Vitamin C Deficiency Affect Cognitive Development and Function? *Nutrients*. 2014; 6(9):3818-46.
30. Vasconcelos SML, Goulart MOF, Moura JBF, Manfredini V, Benfato MS, Kubota LT. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. *Quím. Nova*. 2007; 30(5):1323-38.
31. Friedland-Leuner K, Stockburger C, Denzer I, Eckert GP, Müller WE. Mitochondrial dysfunction: cause and consequence of Alzheimer's disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014; 127:183-210.
32. Kumar A, Singh A. A review on mitochondrial restorative mechanism of antioxidants in Alzheimer's disease and other neurological conditions. *Front Pharmacol*. 2015; 6:206.
33. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2002; 287:3223-9.