

Benefícios da dieta que imita o jejum na demência causada pelo Alzheimer

Benefits of the fasting-mimicking diet in Alzheimer's dementia

Beneficios de la dieta que imita el ayuno en la demencia causada por el Alzheimer

Rafaela Cabeda¹, Fernanda Gayger Longhi¹, Giovanna Carolina Giroto¹, Laura Rockenbach², Laura Silva Gauer¹, Laura da Silva Nunes², Lorenza Bruna Longhi¹, Mariane Spada¹, Tauane Brambatti¹, Isabel Caroline Zanatta Pedon³.

RESUMO

Objetivo: Descrever os benefícios da dieta que imita o jejum no tratamento da Doença de Alzheimer. **Revisão bibliográfica:** A Doença de Alzheimer é um distúrbio neurodegenerativo, progressivo e multifatorial, caracterizado pelo declínio das funções cognitivas. Nesse contexto, destaca-se a dieta que imita o jejum, conhecida por sua restrição calórica e ingestão de alimentos exclusivamente à base de plantas, englobando alimentos com níveis baixos de açúcar, proteínas e níveis altos de gordura insaturada. Essa dieta visa reproduzir os efeitos do jejum em um indivíduo que está se alimentando. Seus efeitos sobre o organismo ocorrem por meio da ativação de uma via metabólica alternativa, trazendo benefícios notáveis, como a redução da inflamação, a promoção da autofagia e limpeza celular, redução da beta-amilóide além da diminuição do estresse oxidativo. **Considerações finais:** A dieta que imita o jejum contribui para a melhoria da demência causada pela doença de Alzheimer, indicando uma possível opção de tratamento.

Palavras-chave: Dieta que imita o jejum, Doença de Alzheimer, Alimentação.

ABSTRACT

Objective: To describe the benefits of the fasting-mimicking diet in the treatment of Alzheimer's Disease. **Literature review:** Alzheimer's Disease is a progressive, multifactorial neurodegenerative disorder characterized by a decline in cognitive functions. In this context, the fasting-mimicking diet stands out, known for its caloric restriction and intake of exclusively plant-based foods, including low levels of sugar, proteins, and high levels of unsaturated fats. This diet aims to reproduce the effects of fasting in an individual who is eating. Its effects on the body occur through the activation of an alternative metabolic pathway, bringing notable benefits such as the reduction of inflammation, the promotion of autophagy and cellular cleansing, the reduction of beta-amyloid, and the decrease of oxidative stress. **Final considerations:** The fasting-mimicking diet contributes to the improvement of dementia caused by Alzheimer's Disease, indicating a possible treatment option.

Keywords: Fasting-Mimicking Diet, Alzheimer's Disease, Nutrition.

RESUMEN

Objetivo: Describir los beneficios de la dieta que imita el ayuno en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. **Revisión bibliográfica:** La Enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo, progresivo y multifactorial, caracterizado por el deterioro de las funciones cognitivas. En este contexto, destaca la dieta que imita el ayuno, conocida por su restricción calórica y la ingesta de alimentos

¹ ATITUS Educação, Passo Fundo - RS.

² Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo - RS.

³ Pesquisadora independente, Passo Fundo - RS.

exclusivamente a base de plantas, incluyendo niveles bajos de azúcar, proteínas y altos niveles de grasas insaturadas. Esta dieta tiene como objetivo reproducir los efectos del ayuno en un individuo que está comiendo. Sus efectos sobre el organismo ocurren a través de la activación de una vía metabólica alternativa, aportando beneficios notables como la reducción de la inflamación, la promoción de la autofagia y la limpieza celular, la reducción de la beta-amiloide, además de la disminución del estrés oxidativo. **Consideraciones finales:** La dieta que imita el ayuno contribuye a la mejora de la demencia causada por la Enfermedad de Alzheimer, indicando una posible opción de tratamiento.

Palabras clave: Dieta que imita el ayuno, Enfermedad de Alzheimer, Alimentación.

INTRODUÇÃO

Em 1907, ao observar amostras de tecido cerebral de uma mulher que apresentava problemas de memória, cognitivos e dificuldades na fala e pronúncia, o psiquiatra alemão Alois Alzheimer constatou características fisiopatológicas da doença que posteriormente foi chamada de Doença de Alzheimer (DA). A DA é descrita como um distúrbio neurodegenerativo, progressivo e multifatorial, definido por um declínio gradual nas funções cognitivas, incluindo aprendizado e memória, afetando o córtex cerebral e o hipocampo. Do ponto de vista patológico, a DA é caracterizada pelo acúmulo acentuado de peptídeo β -amilóide (A β) na forma de placas amilóides, proteína tau hiperfosforilada intracelularmente como emaranhados neurofibrilares (NFTs) e morte neuronal (BOCCARDI V, et al., 2023; ZENG Z, et al., 2024)

Apesar dos avanços científicos na compreensão da DA desde sua descoberta, atualmente não há cura para a doença. No entanto, estudos recentes acerca da prevenção de deficiência cognitiva revelaram que uma intervenção baseada no estilo de vida reduz a incidência de problemas cognitivos. Nesta perspectiva, destaca-se a dieta que imita o jejum, também conhecida como Fasting-Mimicking Diet (FMD), um protocolo dietético projetado para reproduzir os efeitos de um jejum prolongado, porém com a ingestão controlada de nutrientes essenciais (MATTSON MP, et al., 2017; PHILLIPS MCL, 2019). A FMD consiste em ciclos de jejum e realimentação, trazendo resultados como baixos níveis de fatores de crescimento semelhantes à insulina 1 (IGF-1) e estresse oxidativo. Ao nível molecular, observaram-se mudanças estruturais, como aumento da densidade sináptica e neurogênese, e adaptações funcionais em circuitos neuronais em resposta à restrição de nutrientes (LOBO F, et al., 2022).

Recentes evidências apontam o envolvimento das vias metabólicas na progressão da DA, visto que o fornecimento e a utilização inadequada de fontes de energia para o cérebro podem levar a uma produção alterada de energia e à disfunção metabólica. Nesta perspectiva, é importante ressaltar a conexão entre as vias metabólicas e a dieta, já que os nutrientes consumidos servem de combustível para os processos metabólicos do organismo. Diante disso, ciclos de FMD têm sido associados a vários efeitos na redução da patologia da DA e do declínio cognitivo, como a redução dos indicadores patológicos β -amilóide e tau hiperfosforilada, melhora na atenção visual, memória e cognição, promovendo a atenuação dos sintomas da DA e beneficiando a qualidade de vida (RANGAN P, et al., 2022).

Por fim, o objetivo deste artigo foi analisar os benefícios potenciais da dieta que imita o jejum no tratamento da demência causada pelo Alzheimer.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Doença de Alzheimer

Epidemiologia

A DA, caracteriza-se como um distúrbio neurodegenerativo progressivo, e é conhecida como a forma mais comum de demência (ZHANG J, et al., 2017). De acordo com o Relatório Global sobre a Doença de Alzheimer de 2018 da Alzheimer's Disease International (ADI), a população mundial que vive com demência excedeu os 50 milhões de indivíduos, com projeções que estimam um aumento para 152 milhões até 2050 (DENG Y, et al., 2023).

Essa patologia afeta principalmente a população idosa, colocando esse grupo em uma situação de vulnerabilidade significativa. A condição se manifesta por meio de um declínio progressivo nas funções cognitivas, incluindo memória e linguagem, além de provocar mudanças na personalidade. Nesse contexto, as limitações comprometem a capacidade dos pacientes de realizar até mesmo as atividades diárias mais simples (KHAN S, et al., 2022).

Fisiopatologia

É caracterizada primeiramente por uma fase celular, pré-clínica, em que há uma série de alterações neuronais e mudanças no funcionamento da astrogliia e da microglia, variações que antecedem a observação do comprometimento cognitivo. Essas alterações contribuem para o avanço gradual da doença, que segue com neuroinflamação e disfunções nos vasos, que atuam antes ou juntamente ao acúmulo de placas de beta-amiloide (A β). A beta-amiloide é a proteína que promove a propagação da patologia tau, que está associada a marcadores de necroptose em neurônios danificados (SCHELTENS P, et al., 2021; STRAC DS, et al., 2021).

Da mesma maneira, há uma agregação entre o acúmulo das placas de beta-amiloide e os emaranhados neurofibrilares de proteína tau que são formadas a partir da fragmentação anômala da proteína precursora amiloide (APP) por enzimas secretases, formando oligômeros solúveis e placas insolúveis, que são neurotóxicas e prejudicam a transmissão sináptica (GOURAS GK, et al., 2015).

As mudanças no funcionamento da astrogliia e da microglia também são causadas por esse acúmulo de beta-amiloide, que desencadeiam uma resposta inflamatória crônica por serem células imunológicas do sistema nervoso central, aumentando a lesão neuronal. Apesar da patologia bioquímica predominante também existem outros fatores que afetam a evolução clínica da doença, como a vasculatura, o sistema imunológico e o microbioma gastrointestinal (LEI P, et al., 2020; CALSOLARO V e EDISON P, 2016).

Diagnóstico

O diagnóstico da DA envolve uma abordagem com avaliações comportamentais, de aprendizagem e de memória, juntamente da tomografia computadorizada e exames de neuroimagem. Nesse contexto, a análise neuropsicológica desempenha um papel crucial no diagnóstico e consiste na utilização de testes estruturados que avaliam várias áreas da cognição, incluindo memória, concentração, linguagem, funções executivas e capacidades visuoespaciais. O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) é amplamente empregado como um instrumento de triagem preliminar, enquanto avaliações mais detalhadas podem ser realizadas conforme os resultados clínicos indicarem. Este processo é fundamental para diferenciar a doença de Alzheimer de outras formas de demência e condições neurodegenerativas (ZENG, Z, et al., 2024).

Impactos socioeconômicos

Além da fisiopatologia característica da doença de Alzheimer (DA), os impactos socioeconômicos causados por sua prevalência e incidência são significativos, especialmente em países em desenvolvimento e em transição demográfica, como o Brasil, onde a prevalência da demência está crescendo rapidamente (SCHELTENS P, et al., 2021).

De acordo com Soares NM, et al. (2017), no Brasil em 2010, estimava-se que o custo anual desses pacientes para o Sistema Único de Saúde (SUS) era em torno de U\$7.209,00 por cada paciente. Nesse contexto, nos últimos anos houve um crescimento contínuo relacionado aos gastos com os medicamentos inibidores de acetilcolinesterase, a terapia farmacológica oferecida pelo SUS para pacientes com a doença de Alzheimer no Brasil.

Na visão de pesquisas realizadas com as famílias, em busca de uma visão de custos para os cuidadores, foi investigado 41 famílias de portadores de demência no município do Rio de Janeiro e constatou-se que os custos associados ao cuidado desses idosos representavam cerca de dois terços da renda familiar. Esses custos aumentaram em 75% nas previsões iniciais da doença e chegaram a 80% quando outras doenças crônicas estavam presentes. Embora a família seja o principal pilar de cuidado e atenção para os idosos com demência e Alzheimer, os cuidadores familiares, frequentemente enfrentam sobrecarga e falta de suporte adequado (GUTIERREZ BAO, et al., 2014).

Intervenções Preventivas

Devido ao envelhecimento acelerado da população, o número de pacientes acometidos pela Doença de Alzheimer cresce ano após ano. Nesta perspectiva, apesar de estratégias terapêuticas farmacológicas, como inibidores da colinesterase e o antagonista do receptor N-metil-D-aspartato, memantina, apresentarem bons resultados, tratamentos baseados em mudanças no modo de vida devem ser considerados como aliados do plano terapêutico (STRAC DS, et al., 2021).

A combinação de uma nutrição balanceada, rica em legumes e vegetais, exercícios físicos regulares e moderados, atividades sociais que estimulem a cognição, além do gerenciamento de riscos vasculares e metabólicos, como o controle intensivo da pressão arterial e a suplementação de vitamina D, tem mostrado resultados promissores. Assim, esses hábitos, além de promoverem a saúde em geral, podem contribuir significativamente para um resultado positivo em indivíduos com a Doença de Alzheimer (SCHELTENS P, et al., 2021; GRANT WB e BLAKE SM, 2023).

Doença de Alzheimer e Demência

À medida que a Doença de Alzheimer (DA) avança, não apenas o declínio cognitivo se intensifica, mas também surgem sintomas neuropsiquiátricos adicionais. Confusão, desorientação, alterações de humor, e episódios de agressão ou agitação tornam-se mais frequentes, muitas vezes complicando o manejo da doença. Nos estágios mais avançados, esses sintomas podem evoluir para delírios e alucinações, refletindo a deterioração progressiva das funções cerebrais. Esses sintomas estão intimamente relacionados ao desenvolvimento da demência, que é uma progressão comum da DA e resulta em uma perda profunda de autonomia e na necessidade crescente de cuidados intensivos (TAHAMI MAA, et al., 2022).

A demência, na maioria dos casos, é o resultado da degeneração neuronal causada pelo acúmulo anormal de proteínas beta-amiloide e tau no cérebro. Essas proteínas formam placas e emaranhados que prejudicam a comunicação entre os neurônios e levam à morte celular. A Doença de Alzheimer, sendo a forma mais comum de demência, exemplifica como a progressão dessas alterações biológicas resulta em um comprometimento cognitivo significativo, acompanhado por mudanças comportamentais e emocionais severas (RANGAN P, et al., 2022).

Dieta que imita o jejum

A FMD foi criada pelo italiano Dr. Valter Longo, diretor do Instituto de Longevidade na Universidade de Southern California. Essa dieta é caracterizada por sua restrição calórica e ingestão de alimentos exclusivos à base de plantas, assim sua composição engloba alimentos com níveis baixos de açúcar, proteínas e níveis altos de gordura insaturada. Isto é, a FMD possui como meta trazer os sintomas do jejum em um indivíduo que está alimentando-se (LONGO V, et al., 2021; LONGO V, 2019).

De acordo com Longo V, et al. (2021), o padrão de duração do ciclo da FMD consiste de 4 a 7 dias praticando a dieta e sua fase de realimentação, na qual o indivíduo pode voltar a seu padrão alimentar normal, nos 10 a 25 dias seguintes. Desse modo, durante os 4 a 7 dias consecutivos de dieta apenas 30 a 50% das calorias, 9 a 10% das proteínas e 30 a 40% dos carboidratos são ingeridos em relação ao modelo nutricional normal destes macronutrientes, sendo o primeiro dia com a ingestão de 1090 kcal e o segundo ao quinto dia de 725 kcal. Segundo Brandhorst S, et al. (2015) para alcançar tais parâmetros são usados chá de camomila, sopas vegetarianas, barras e bebidas energéticas e suplementos com fórmula vegetariana.

O efeito que a FMD exerce sobre o organismo ocorre a partir da ativação de uma via metabólica alternativa, a cetogênese, na qual o tecido adiposo é utilizado como fonte energética, assim há a produção de corpos cetônicos pelo fígado através da lise dessa gordura. Para chegar em tal processo metabólico é preciso que o glicogênio e a glicogênese estejam com suas fontes esgotadas, como resultado o organismo recorre à energia do tecido adiposo corporal e a cetogênese é estimulada. Conseqüentemente, com os níveis de glicose baixos e corpos cetônicos altos, o corpo adentra um estado de proteção devido à simulação do jejum, logo células danificadas são mortas e substituídas por novas, assim como a autofagia celular é estimulada e níveis de IGF-1 são reduzidos (LONGO V, et al., 2021, BRANDHORST S, et al., 2024).

Ao comparar a *fasting mimicking diet* com a dieta cetogênica, ambas são semelhantes em relação aos seus efeitos fisiológicos sobre o corpo humano, pois tanto na primeira dieta como na segunda, há a produção de corpos cetônicos e a utilização do tecido adiposo como fonte energética. No entanto, a FMD é um ciclo limitado de 4 a 7 dias e tem como base a restrição calórica, enquanto a dieta cetogênica possui uma duração crônica e visa a restrição de carboidratos (CHOI IY, et al., 2017; DE GROOT S, et al., 2020).

Dieta que imita o jejum e Alzheimer

A FMD está sendo estudada por seus benefícios em diversas condições de saúde. Nesse sentido, a patogênese da DA envolve muitos mecanismos distintos, o que se nota dificuldade de um tratamento eficaz. A DA é uma condição neurodegenerativa progressiva caracterizada pelo acúmulo de placas de beta-amilóide e emaranhados neurofibrilares no cérebro, resultando em declínio cognitivo. Com isso, os benefícios notórios da dieta que imita o jejum são a redução da inflamação, autofagia e limpeza celular, estresse oxidativo e redução da beta-amilóide (LI T, et al., 2023).

A dieta e as vias metabólicas estão profundamente conectadas, pois os nutrientes ingeridos fornecem energia para muitos processos metabólicos corpo. Além disso, diversos componentes da dieta podem impactar a regulação dessas vias. Por outro lado, dietas específicas podem modificar as vias metabólicas, essas alterações no metabolismo podem ter implicações terapêuticas potenciais em determinadas condições médicas. Com isso, estudos recentes de neuroimagem em humanos indicam que variados hábitos alimentares podem influenciar na bioenergética do cérebro (JIANG Z, et al., 2022). Ademais, a FMD contribui para a melhoria das doenças neurodegenerativas, indicando uma possível opção de tratamento. Foi identificado que a FMD pode exercer efeitos protetores modulando vias neuroinflamatórias do metabolismo central e periférico, sendo crucial em fator protetor no envelhecimento do cérebro (ZHANG J, et al., 2017).

De acordo com Boccardi V, et al. (2023), a restrição dietética apresenta vários graus de efeitos positivos na função cognitiva em pessoas com excesso de peso e indivíduos afetados por comprometimento cognitivo leve. Nesse sentido, a dieta que imita o jejum oferece vantagens quando comparada com outros programas de restrição calórica, principalmente pela adesão.

Segurança e Considerações Práticas

A implementação da FMD deve ser usada em ciclos periódicos, de duas semanas a vários meses, com duração de quatro a sete dias para humanos. A FMD de cinco dias proporciona cerca de 55% da ingestão calórica diária recomendada no primeiro dia e 35% nos dias seguintes, do segundo ao quinto. A curta duração, de cinco dias consecutivos por mês, e a aplicação periódica são pensadas para melhorar a adesão e reduzir a "fadiga" dietética, permitindo uma fácil inclusão no estilo de vida existente. Da mesma maneira, também parece reduzir a densidade de microglia e marcadores associados à neuroinflamação, levando, em última análise, a uma melhoria na cognição (RANGAN P, et al. 2022).

Contudo, existem efeitos colaterais que devem ser considerados, os quais envolvem a redução da capacidade reprodutiva e um declínio significativo na memória de curto prazo e na expressão verbal. Além disso, o jejum prolongado também pode perturbar os níveis de energia do corpo, metabolismo, equilíbrio hormonal, imunidade e peso corporal, resultando em efeitos prejudiciais como atrofia muscular e baixa imunidade (BRANDHORST S, et al., 2024). Assim, pacientes idosos, que estão em maior risco de doenças crônicas, devem realizar uma avaliação sistemática de seu estado de saúde, envolvendo nutricionistas, médicos e especialistas em reabilitação. Nesse sentido, uma abordagem cuidadosamente planejada, incluindo o estabelecimento de limites de tolerância ao jejum, monitoramento do estado nutricional, avaliação de reações adversas e medidas de auto resgate de emergência, deve ser implementada passo a passo para garantir o bem-estar desses indivíduos (ZENG Z, et al., 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, é fundamental reconhecer a relevância dos estudos realizados com dietas que imitam o jejum no tratamento da demência de Alzheimer. Esses estudos demonstram resultados promissores, sugerindo que a adoção de uma FMD pode oferecer benefícios significativos para pacientes com essa condição. Entre os

efeitos positivos observados, destacam-se a redução da inflamação, a promoção da autofagia e da limpeza celular, a diminuição do estresse oxidativo e a redução dos níveis de beta-amilóide, uma proteína intimamente associada à progressão da DA. Esses processos são cruciais, pois a inflamação crônica e o acúmulo de proteínas tóxicas no cérebro estão entre os principais fatores que contribuem para o declínio cognitivo em pacientes com demência. A relação entre a dieta e as vias metabólicas é profunda, pois os nutrientes ingeridos fornecem a energia necessária para muitos processos metabólicos, os quais, por sua vez, influenciam a saúde cerebral. A compreensão dessa interconexão é vital para o desenvolvimento de terapias alimentares que possam atuar de forma preventiva ou como complemento ao tratamento da doença de Alzheimer. Assim, a investigação contínua sobre a relação entre alimentação e cognição é crucial para o avanço das estratégias terapêuticas, oferecendo uma nova esperança para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Em resumo, ao ampliar o conhecimento sobre os mecanismos pelos quais a FMD e outras intervenções dietéticas afetam a saúde cerebral, podemos abrir caminhos para intervenções mais eficazes, que não só retardem a progressão da demência, mas também melhorem o bem-estar geral dos indivíduos afetados pela Doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

1. BOCCARDI V, et al. The Potential of Fasting-mimicking Diet as a Preventive and Curative Strategy for Alzheimer's Disease. *Biomolecules*, 2023; 13:1133.
2. BRANDHORST S, et al. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan. *Cell Metabolism*, 2015; 22:86–99.
3. BRANDHORST S, et al. Fasting-mimicking diet causes hepatic and blood markers changes indicating reduced biological age and disease risk. *Nature Communications*, 2024; 15(1).
4. CALSOLARO V e EDISON P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 2016; 12:719–732.
5. CHOI IY, et al. Nutrition and fasting mimicking diets in the prevention and treatment of autoimmune diseases and immunosenescence. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2017; 455:4–12.
6. DE GROOT S, et al. Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. *Nature communications*, 2020; 11(1): 3083.
7. DENG Y, et al. Alzheimer's disease with frailty: Prevalence, screening, assessment, intervention strategies and challenges. *Bioscience trends*, 2023; 17:283–292.
8. GOURAS GK, et al. β -Amyloid peptides and amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 2015; 12:3–11.
9. GUTIERREZ BAO, et al. Economic impact of Alzheimer's Disease in Brazil: is it possible to improve care and minimize costs? *Ciência & Saúde Coletiva*, 2014; 19:4479–4486.
10. GRANT WB e BLAKE SM. Diet's role in modifying risk of Alzheimer's disease: History and present understanding. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 2023;96(4):1353–1382.
11. JIANG Z, et al. Effects of ketogenic diet on neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Aging and Disease*, 2022; 13(4):1146.
12. KHAN S, et al. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*, 2022; 18:1106–1125.
13. LEI P, et al. The essential elements of Alzheimer's disease. *The Journal of Biological Chemistry*, 2020; 296:1-28.
14. LI T, et al. Fasting-mimicking diet alleviates inflammatory pain by inhibiting neutrophil extracellular traps formation and neuroinflammation in the spinal cord. *Cell communication and signaling: CCS*, 2023; 21(1): 2-25.
15. LOBO F, et al. The effects of dietary interventions on brain aging and neurological diseases. *Nutrients*, 2022; 14: 5086.
16. LONGO V. *The longevity diet: Slow aging, fight disease, optimize weight*. Nova Iorque, NY, USA: Avery Publishing Group, 2019; 45p

17. LONGO V, et al. Intermittent and periodic fasting, longevity and disease. *Nature Aging*, 2021; 1:47–59.
18. MATTSON MP, et al. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing research reviews*, 2017; 39: 46–58.
19. PHILLIPS MCL. Fasting as a therapy in neurological disease. *Nutrients*, 2019;11: 2501.
20. RANGAN P, et al. Fasting-mimicking diet cycles reduce neuroinflammation to attenuate cognitive decline in Alzheimer's models. *Cell reports*, 2022; 40:111417.
21. SCHELTENS P, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021; 397:1577–1590.
22. SOARES NM, et al. Economic impact and prevalence of Alzheimer's disease in a Brazilian capital. *Ciência & Saúde*, 2017; 10:133.
23. STRAC DS, et al. Personalizing the care and treatment of Alzheimer's disease: An overview. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 2021; 14:631-653.
24. TAHAMI MAA, et al. Alzheimer's disease: Epidemiology and clinical progression. *Neurology and Therapy*, 2022; 11:553–569.
25. ZHANG J, et al. Intermittent fasting protects against Alzheimer's disease possibly through restoring aquaporin-4 polarity. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2017; 10.
26. ZENG Z, et al. Fasting, a Potential Intervention in Alzheimer's Disease. *Journal of Integrative Neuroscience*, 2024; 23(3):50.