

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO

**INFLUÊNCIA DA DIETA CETOGÊNICA RICA EM
TRIACILGLICERÓIS DE CADEIA MÉDIA E LONGA SOBRE
A PROPAGAÇÃO DA DEPRESSÃO ALASTRANTE
CORTICAL EM RATOS**

Marcela de Almeida Rabello Oliveira

MACEIÓ
2007

MARCELA DE ALMEIDA RABELLO OLIVEIRA

**INFLUÊNCIA DA DIETA CETOGÊNICA RICA EM
TRIACILGLICERÓIS DE CADEIA MÉDIA E LONGA SOBRE
A PROPAGAÇÃO DA DEPRESSÃO ALASTRANTE
CORTICAL EM RATOS**

Dissertação apresentada à Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Ximenes da Silva

Co-Orientadora: Profa. Dra. Terezinha da Rocha Ataíde

MACEIÓ

2007



MESTRADO EM NUTRIÇÃO
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas



Campus A. C. Simões
BR 104 Km 14 Tabuleiro dos Martins
Maceió-AL 57072-970
Fone/ fax: 81 3214-1160

PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE
DISSERTAÇÃO

**"Influencia da dieta cetogênica rica em trienantina sobre a
propagação da Depressão Alastrante Cortical em ratos"**

por

Marcela de Almeida Rabello Oliveira

A Banca Examinadora, reunida aos 15 dias do mês de agosto do ano
de 2007, considera a candidata **APROVADA**.

Adriana Ximenes

Profa. Dra. Adriana Ximenes da Silva
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde/Setor de Fisiologia e
Farmacologia/ UFAL

Ana Rosa Almeida Alves

Profa. Dra. Ana Rosa de Almeida Alves
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde/Setor de Fisiologia e
Farmacologia/ UFAL

Rubem Carlos Araújo Guedes

Prof. Dr. Rubem Carlos Araújo Guedes
Departamento de Nutrição/ Universidade Federal de Pernambuco

Este trabalho foi realizado nos laboratórios de Eletrofisiologia e Metabolismo Cerebral e de Nutrição Experimental da UFAL, na vigência de auxílio financeiro concedido pela CAPES e FAPEAL

Dedicado especialmente à minha mãe, Marilourdes, se não fosse a estrutura oferecida por ela não chegaria até aqui; ao meu marido, Krerley, companheiro e amigo especial, e ao meu filhinho Arthur, cujo sorriso me encanta todos os dias.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra Adriana Ximenes da Silva, que me orientou com eficiência e despertou em mim a “curiosidade” científica.

À Profa. Dra Terezinha da Rocha Ataíde pela prontidão e paciência no esclarecimento das minhas dúvidas e pela participação na elaboração e acompanhamento do projeto.

À Profa. Dra Suzana Lima de Oliveira, pela atenção, participação na elaboração e acompanhamento do projeto.

À Profa. Dra Ana Rosa Almeida Alves por ter assistido e colaborado com a primeira exposição do projeto.

Ao Prof. Dr Rubem Carlos Araújo Guedes pelos comentários e discussões.

Ao Prof. Dr Walter Matias pelo apoio e compreensão na fase mais difícil da minha vida.

Ao Prof. Dr. Petrúcio Publio de Pereira Barbosa, pelo suporte técnico e apoio.

Ao meu marido Krerley e minha sogra Elisete, que me apoiaram durante todo o curso de mestrado.

À amiga Ana Luíza de Melo Lucena pela dedicação ao projeto e apoio nos momentos mais marcantes da minha vida, a perda da minha mãe e o nascimento do meu filho.

Aos Estagiários do Laboratório de Nutrição Básica e Aplicada, em especial: Carla Emmanuela Pereira Rodrigues de Lira, Clara Rodrigues de Mendonça e Carindja Mayara Fernandes Lima, pela coleta de dados e manutenção dos animais.

A Todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

A dieta cetogênica é caracterizada por altos níveis de lipídios e baixos níveis de proteínas e de carboidratos. Devido à sua grande interferência no metabolismo corporal, em especial na excitabilidade cerebral, este tipo de dieta tem sido utilizado para o tratamento de diversas doenças, em destaque a epilepsia. Este trabalho é composto por dois artigos. O primeiro artigo é uma revisão dos mecanismos moleculares e celulares pelos quais a dieta cetogênica poderia interferir no metabolismo cerebral causando uma redução da atividade elétrica cerebral, e assim, uma melhora das crises convulsivas. O segundo artigo trata da análise da influência de dois tipos de dietas cetogênicas na excitabilidade cerebral em ratos. Uma das dietas utilizadas foi a dieta cetogênica clássica, composta por triacilgliceróis com ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, o óleo de soja, mais utilizada para tratamento clínico da epilepsia; o segundo tipo de dieta utilizado é constituído por triacilgliceróis derivados do ácido graxo enântico, a trienantina, mais rapidamente metabolizada pelo organismo e bem tolerada pelo mesmo, clinicamente utilizada para tratamento de deficiência da enzima piruvato carboxilase e deficiência na oxidação de ácidos graxos de cadeia longa. Para análise da atividade elétrica cerebral utilizou-se o modelo da Depressão Alastrante. A Depressão Alastrante é um fenômeno que ocorre no tecido nervoso e quando deflagrada no córtex cerebral, causa uma redução da atividade elétrica cortical que se propaga lentamente, com velocidade de 2-5 mm/min, por todas as regiões do córtex cerebral, e em cuja fase inicial encontra-se um surto de atividade elétrica neuronal semelhante às ondas cerebrais características da epilepsia. Devido às suas características esse fenômeno tem sido amplamente utilizado para estudo da funcionalidade cerebral.

Palavras chave: dieta cetogênica, excitabilidade cerebral, trienantina, depressão alastrante.

ABSTRACT

The ketogenic diet is high fat, low carbohydrate and protein. This kind of diet is used to treatment of a lot of disease, especially epilepsy, because their ability to interfere on body metabolism and cerebral excitability. This work contains two articles. The first one is a review of the molecular and cellular mechanisms of action of the ketogenic diet on the reduction of cerebral electrical activity to improve the seizures. The second one is an experimental study which aims to analyze the interference of two kinds of ketogenic diet on the cerebral excitability. One of diets used was the classical ketogenic diet, composed by long chain triglycerides with polyunsaturated fatty acids, soy oil, widely used to treatment of epilepsy; the other one was composed by triglycerides of the enantic acid, seven molecules of carbon, the triheptanoin, which is metabolized faster and well accepted by the organism, used to clinical treatment of disorders of pyruvate carboxilase enzyme and long chain fatty acid oxidation. In order to analyze the cerebral electric activity we used the Spreading Depression feature. The Spreading Depression is a phenomenon that occurs in the nervous system and when triggered at cerebral cortex leads to a reduction of neuronal activity which spreads slowly, with velocity of 2-5 mm/min, to all regions of the cerebral cortex. A burst of neuronal electrical activity similar to that found in epileptic EEG occurs during the initial phase of spreading depression. Because theirs characteristics this phenomenon had been widely used to study brain functionality.

Key words: Cerebral excitability, spreading depression, ketogenic diet, triheptanoin.

LISTA DE FIGURAS

Página

Artigo 1 - Figura 1

Mecanismos de redução da excitabilidade cerebral 25

Artigo 2 – Figura 1

Velocidades médias de propagação da Depressão Alastrante

Cortical (mm/min.) 41

LISTA DE TABELAS

	Página
Artigo 2 - Tabela 1	
Composição das dietas controle e cetogênicas	38
 Artigo 2 - Tabela 2	
Análise dos níveis de glicose, colesterol e eletrólitos sanguíneo	41

LISTA DE ABREVIATURAS

BHB - β -hydroxybutyrate

CAT - Ciclo dos ácidos tricarboxílicos

CSD - Cortical Spreading Depression

GABA - Gama-aminobutiric acid

GLUT - Glucose transporter

KD - Ketogenic diet

LCT - Long-chain triglyceride

MCT - Medium-chain triglyceride

MCT1 - Transportadores de monocarboxilato tipo 1

OAA - Oxaloacetato

TCL - Triacilglicerol de cadeia longa

TCM - Triacilglicerol de cadeia média

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 1° ARTIGO (Dieta cetogênica e mecanismos de ação no controle da excitabilidade cerebral)	15
1.2 2° ARTIGO (Effects of short-term and long-term treatment with medium- and long-chain triglycerides ketogenic diet on cortical spreading depression in young rats).....	32
2 CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
3 REFERÊNCIAS	54

1 INTRODUÇÃO

A dieta cetogênica clássica tem sido utilizada de forma crescente como procedimento alternativo utilizado no tratamento da epilepsia, principalmente em crianças não responsivas às drogas anticonvulsivantes mais comuns (STAFSTROM, 2004). Apesar de seus mecanismos de ação ainda permanecerem desconhecidos, sua interferência na diminuição da excitabilidade cerebral merece destaque.

O primeiro artigo deste trabalho discute duas vias pelas quais a dieta cetogênica poderia levar à diminuição da excitabilidade cerebral e, desta forma, melhorar as crises convulsivas características da epilepsia. Em uma delas, acredita-se que o aumento das concentrações de corpos cetônicos, consequência das alterações metabólicas geradas pelo alto teor de lipídios da dieta e da sua restrita concentração de carboidratos, induziria uma modificação no pool de aminoácidos neurotransmissores aumentando a concentração do ácido gama-aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central e possível agente responsável pela diminuição das crises epiléticas (YUDKOFF et al. 2005). Uma outra via discutida neste trabalho, que também poderia levar a uma diminuição das crises epiléticas, prescinde do aumento das concentrações sanguíneas de corpos cetônicos. Por este caminho, a diminuição da glicemia provocada pela dieta cetogênica ou por um outro tipo de dieta com restrição calórica, teria como consequência o aumento da eficiência da via responsável pela remoção do glutamato do espaço sináptico (YUDKOFF et al. 2006). O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central e provável mediador das crises convulsivas; sua remoção teria como consequência a diminuição da excitabilidade cerebral.

Visto que a dieta cetogênica apresenta efeitos satisfatórios no controle da excitabilidade cerebral, sua forma mais aplicada para tratamento clínico da epilepsia, a dieta cetogênica clássica, é composta por triacilgliceróis com ácidos graxos de cadeia longa. Um outro tipo de composição de dieta cetogênica, menos utilizado, utiliza triacilgliceróis com ácidos graxos de cadeia média. Sabendo-se que este tipo de triacilglicerol é mais rapidamente metabolizado pelo organismo, a proposta do segundo artigo é a de analisar a influência destes dois tipos de dieta sobre a funcionalidade do sistema nervoso central. Para isso, utilizamos a dieta

cetogênica clássica, formada por óleo de soja, e a dieta cetogênica rica em trienantina. A trienantina (triheptanoína) é um triacilglicerol do ácido graxo enântico (heptanóico, C7:0), bem tolerado pelo organismo e tem sido recentemente utilizada no tratamento de distúrbios mitocondriais da oxidação de ácidos graxos de cadeia longa e da deficiência da enzima piruvato carboxilase (ROE et al; 2002; MOCHEL et al; 2005).

A análise da atividade elétrica cerebral foi desenvolvida utilizando-se o modelo da Depressão Alastrante Cortical, que consiste em uma diminuição da atividade elétrica cortical que se propaga lentamente, com velocidade variando de 2-5 mm/min, por todas as direções do córtex cerebral. Um surto de atividade elétrica neuronal semelhante às ondas cerebrais características da epilepsia é encontrado durante a fase inicial da Depressão Alastrante Cortical (LEÃO, 1944). Este modelo tem sido amplamente utilizado devido às suas características eletrofisiológicas serem facilmente reproduzíveis e por apresentar mecanismos de ação semelhantes a fenômenos ligados à excitabilidade cerebral, como a enxaqueca e a epilepsia.