

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria
Dissertação de Mestrado

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DIETA E NÍVEIS DO FATOR
NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO EM PACIENTES
COM DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA ATENDIDOS NO
AMBULATÓRIO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO
ALEGRE**

Autora: Lísia Rejane Guimarães
Orientador: Prof. Dr. Paulo Belmonte-de-Abreu
Co-Orientador: Prof^a. Dr^a. Clarissa Severino Gama

Porto Alegre
2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria
Dissertação de Mestrado

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DIETA E NÍVEIS DO FATOR
NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO EM PACIENTES
COM DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA ATENDIDOS NO
AMBULATÓRIO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO
ALEGRE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre.

LÍSIA REJANE GUIMARÃES

Orientador: Prof. Dr. Paulo Belmonte de Abreu
Co-Orientador: Prof^a. Dr^a. Clarissa Severino Gama

Porto Alegre

2008

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria
Dissertação de Mestrado

LÍCIA REJANE GUIMARÃES

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DIETA E NÍVEIS DO FATOR NEUOTRÓFICO
DERIVADO DO CÉREBRO EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE
ESQUIZOFRENIA ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DO HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu
Orientador

Profa. Dra. Clarissa Severino Gama
Co-orientador

Prof. Dr. Flávio Kapczinski
UFRGS

Profa. Dra. Márcia Sant'Anna
UFRGS

Profa. Dra. Rosane Gomez
IPA

Profa. Dra. Miriam Brunstein
HCPA

Porto Alegre, dezembro de 2008.

*Este trabalho dedico aos meus amores,
Luis Fernando e Eduarda,
e à nutricionista Carmen Lúcia Leitão Azevedo.*

AGRADECIMENTOS

À minha família, meus pais e irmãos; ao Luis Fernando, meu marido, e à nossa filha Eduarda, pelo amor, carinho, apoio e alegria de todos os dias.

À nutricionista Carmen Lúcia Leitão Azevedo, amiga, incentivadora e que com a confiança de sempre, me deu a oportunidade de realizar este trabalho, estando presente em todos os momentos.

À nutricionista Márcia Menegassi, amiga e colega, pelo carinho e incentivo de todas as horas.

À nutricionista Martha Guerra Belmonte de Abreu, pela ajuda nas revisões dos trabalhos realizados durante esta jornada.

À Dra. Clarissa Severino Gama, que com seu jeito “a mil”, sua competência, estímulo e entusiasmo revelado por esta dissertação, tem me guiado de forma extraordinária.

Aos colegas do Mestrado pela excelente relação que criamos e que espero que não se perca. Em especial a Ana Carolina Valls, Flávia Moreira Lima e Cenita Pereira Borges pelo apoio e amizade.

À Ana Lúcia Leitão Carraro, pelo trabalho impecável nas versões do artigo para o inglês, ao Alexei Gil, e à estatística Ceres de Oliveira pela análise minuciosa dos dados.

À toda a equipe do Ambulatório de Esquizofrenia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, conduzida com competência e entusiasmo pelo Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu, Dra. Maria Inês Lobato e Dra. Clarissa Severino Gama, pela disponibilidade e criação de um ambiente propício à pesquisa científica e ao aprendizado.

Aos pacientes do Ambulatório de Esquizofrenia que me proporcionaram a alegria de um bom riso num momento de descontração e me ajudaram a confirmar que trabalhar com dedicação é sempre um prazer.

Aos professores da comissão examinadora, pela gentileza de participarem da banca e ao Prof. Dr. Flávio Kapczinski por ter aceitado o convite para ser o relator do trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, pela bolsa concedida durante curso.

Finalmente, ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu, por ter aceitado orientar esta dissertação, e que de maneira sempre inovadora e competente agrega uma equipe multidisciplinar visando o melhor para os pacientes e a pesquisa. Agradeço os níveis de exigência dos desafios que me lançou os comentários sempre oportunos e a confiança em mim depositada.

“Don’t eat eggs... Eat more eggs... Tomatoes are good for prostates...
Take more vitamins... Vitamins cause cancer... Stay out of the sun...
Don’t lie around inside...
Oh! And cut down on stress.”

(Jim Borgman)

RESUMO

Introdução: Há um reconhecimento crescente de que a fisiopatologia da esquizofrenia (SZ) pode ser o resultado de uma desregulação na plasticidade sináptica, com alterações nas neurotrofinas. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é a neurotrofina mais amplamente distribuída no sistema nervoso central e é considerada uma proteína crucial na doença psiquiátrica. Evidência recente aponta o papel da dieta na regulação do BDNF. De acordo com os registros, em modelos animais, intervenções ambientais, tais como o tipo de dieta e interações sociais e familiares, alteram a concentração de BDNF.

Objetivo: Nós realizamos um estudo transversal para examinar o efeito da intervenção da dieta nos níveis séricos de BDNF na esquizofrenia.

Método: A amostra do estudo constou de 67 pacientes ambulatoriais caucasianos (51 homens e 16 mulheres) que participam do Programa de Esquizofrenia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os pacientes foram divididos em 2 grupos: com dieta hipocalórica e sem dieta hipocalórica. Dados de peso, altura e índice de massa corporal (IMC) foram coletados por um nutricionista ou um psiquiatra. A dieta hipocalórica consistiu na redução da ingestão de gordura saturada e açúcar, e no aumento da ingestão de frutas e vegetais. Foram coletadas amostras de 5ml de sangue de cada sujeito, através de venipunção sem anticoagulantes e os níveis séricos de BDNF foram medidos pelo método de "sandwich ELISA", utilizando um *kit* comercial de acordo com as instruções do fabricante. A amostra sangüínea foi obtida em um período de um mês, no mínimo, após a exposição à intervenção dietética.

Resultados: Os níveis séricos de BDNF foram significativamente mais altos em pacientes com esquizofrenia submetidos à dieta hipocalórica ($p = 0,023$).

Discussão: Junto às evidências prévias do efeito da dieta e da nutrição sobre os sistemas endócrino e imunológico e, conseqüentemente, sobre a expressão gênica, bioquímica e processos do envelhecimento, o estudo evidenciou que a dieta influenciou o curso e as respostas clínicas da doença psiquiátrica. Pesquisas adicionais para examinar a interação entre padrões de comportamento alimentar e a fisiopatologia subjacente podem resultar em *insights* sobre quais decisões baseadas em evidências, considerando intervenções dietéticas, podem ser tomadas em pessoas com doenças psiquiátricas importantes, tal como a esquizofrenia.

Palavras chave: BDNF, IMC, Dieta hipocalórica, Neurotrofinas, Esquizofrenia.

ABSTRACT

Introduction: There is an increasing recognition that the pathophysiology of schizophrenia (SZ) may be the result of a deregulation in synaptic plasticity, with downstream alterations in neurotrophins. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is the most widely distributed neurotrophin in the central nervous system and is regarded as a critically important protein in psychiatric illness. Recent evidence points to role for diet in regulating BDNF. In animal models, environmental interventions, in the form of diet, housing and social interactions, have been reported to alter the concentration of BDNF.

Objective: We assessed a cross-sectional study, in order to examine the effect of diet intervention on BDNF serum levels in schizophrenia.

Method: The study sample comprised 67 Caucasian outpatients (51 males and 16 females), currently participating in the Schizophrenia Program of a major teaching and public hospital in Porto Alegre, Brazil (Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA). Patients were divided into 2 groups: the ones on a hypocaloric diet and the ones not on a hypocaloric diet. Weight, height and BMI data were collected by a nutritionist or a psychiatrist. The hypocaloric diet consisted on reduction of saturated fat intake and sugar and increase in fruit and vegetables intake. Each subject had 5ml blood samples collected by venipuncture without anticoagulants and the BDNF serum levels were measured with a sandwich-ELISA, using a commercial kit according to the manufacturer's instructions. The blood sample was obtained a minimum of one month after the exposure of the dietary intervention.

Results: Serum BDNF levels were significantly higher in patients with schizophrenia on hypocaloric diet ($p=0.023$).

Conclusions: In addition to previous evidences of the effect of diet and nutrition over immune and endocrine systems and thus over gene expression, biochemistry and aging processes, the study evidenced that diet influenced the course and clinical outcomes of psychiatric illness. Additional research examining the interaction among patterns of nutritional food behavior with underlying physiopathology may result in insights upon which evidence-based decisions regarding dietary interventions can be made in people identified with major psychiatric disorders, such as schizophrenia.

Keywords: BDNF, BMI, Hypocaloric Diet, Neurotrophins, Schizophrenia.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	11
LISTA DE ABREVIATURAS.....	12
APRESENTAÇÃO.....	13
1 INTRODUÇÃO.....	15
1.1 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
1.2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	23
1.2.1 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	23
1.2.2 OBJETIVOS.....	23
1.2.2.1 OBJETIVO GERAL.....	23
1.2.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
1.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	24
1.4 REFERÊNCIAS.....	25
2 ARTIGO.....	31
ARTIGO	32
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
APÊNDICE.....	52
APÊNDICE A- Artigo original em PDF.....	53
APÊNDICE B- Ficha da Nutrição.....	57
ANEXO.....	60
ANEXO A – Consentimento Informado.....	61

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Descrição da estrutura do artigo da dissertação.....	13
Figura 1 - <i>Scatter plot</i> dos níveis séricos de BDNF em controles, pacientes bipolares eutímicos.....	18
Figura 2 - Sumário de alguns dos efeitos da ingestão de gordura relacionados à regulação do eixo HPA.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS

HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
IMC	Índice de Massa Corporal
DH	Dieta Hipocalórica
ND	Grupo não dieta
SNC	Sistema Nervoso Central
mRNA	Mensageiro do ácido ribonucléico
TrkB	Receptor da Tirosina Quinase
NT-3	Neurotrofina-3
NT-4	Neurotrofina-4
NT-5	Neurotrofina-5
ECT	Eletrocunvulsoterapia
NA	Anorexia Nervosa
BN	Bulimia Nervosa
5-HT	Serotonina
CREB	<i>cAMP responsive element binding protein</i>
Eixo HPA	Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal
PRODESQ	Programa de Esquizofrenia e Demência do HCPA
GPPG	Grupo de Pós-Graduação e Pesquisa do HCPA

APRESENTAÇÃO

A presente Dissertação de Mestrado partiu do projeto “Dosagem do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro em Pacientes com Diagnóstico de Esquizofrenia atendidos no Ambulatório de Esquizofrenia e Demências do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA”, onde se observou, naquela amostra, pacientes em tratamento dietético e outros sem tratamento dietético. Durante o período do mestrado, foram coletados e avaliados os dados de medidas antropométricas, dieta e níveis séricos de BDNF de 67 pacientes com esquizofrenia. Os pacientes em dieta eram atendidos mensalmente por nutricionista para coleta das medidas antropométricas, avaliação e orientação nutricional. Todos os pacientes tiveram suas medidas aferidas no período da coleta do BDNF.

A dissertação foi estruturada em forma de artigo (quadro 1), submetido para publicação, à medida que os resultados foram obtidos.

Quadro 1- Descrição da estrutura do artigo da dissertação

Tema/ investigação	Desfecho	Produção: título do artigo
BDNF/ Dieta/ IMC	- associação significativa entre o IMC e os níveis de BDNF; - diferença significativa entre os níveis de BDNF nos pacientes dos grupos DH e ND sendo mais elevado nos DH.	Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia on a hypocaloric diet (<i>Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry</i> 32 (2008) 1595–1598)

BDNF: Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro; IMC: Índice de Massa Corporal; DH: Dieta hipocalórica; ND: grupo não dieta.

Os resultados foram descritos no artigo “Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia on a hypocaloric diet”, o qual foi publicado na *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32 (2008) 1595–1598. O artigo é apresentado na versão original em inglês.

A primeira parte da dissertação (**Introdução**) traz uma breve revisão da literatura a respeito do BDNF e sua associação com a esquizofrenia, o tratamento antipsicótico, índice de massa corporal (IMC) e a dieta, finalizando com a descrição dos objetivos do estudo.

A segunda parte (**Artigo 1 – em inglês**) apresenta os resultados do estudo transversal que examinou o efeito da intervenção dietética sobre os níveis séricos de BDNF em pacientes portadores de esquizofrenia.

Na última parte desta dissertação, são descritas considerações finais que sintetizam os principais achados do estudo.

1 INTRODUÇÃO

1.1 REVISÃO DA LITERATURA

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é um polipeptídeo de 27kDa, importante membro da família das neurotrofinas, presente em grandes concentrações no cérebro e na periferia (HASHIMOTO et al, 2004), incluindo o hipocampo e o córtex cerebral (NAKAZATO et al, 2003). O gene do BDNF foi mapeado em humanos no braço curto do cromossomo 11 (11p12-13) (TIMMUSK et al, 1994; TIMMUSK et al, 1995). Vários dos seus efeitos são conhecidos no Sistema Nervoso Central (SNC), tais como: crescimento, diferenciação, sobrevivência e reparo neuronal. O BDNF também está envolvido com a plasticidade dos sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, colinérgico e glutamatérgico (ANGELUCCI et al, 2004; MEREDITH et al, 2002).

No cérebro adulto, atua principalmente sobre mecanismos de plasticidade (crescimento e diferenciação de neurônios e sinapses) dependentes de utilização, tais como potenciação de longo prazo, aprendizagem e memória. O ácido ribonucléico mensageiro (mRNA) do BDNF e de seu receptor, o TrkB (receptor da tirosina quinase), têm ampla distribuição no SNC. No hipocampo, a expressão constitutiva da proteína BDNF é particularmente alta, assim como o mRNA (BROAD et al, 2002; DEMPSTER et al, 2005; FROST, 2001). No entanto, a regulação e a função do BDNF no sangue periférico ainda são pouco entendidas (LOMMATZCH et al, 2005).

Níveis elevados de BDNF têm sido detectados no sangue humano, sugerindo que as plaquetas humanas podem fornecer uma importante fonte de BDNF para regeneração dos neurônios sensitivos periféricos no local onde ocorreu lesão do nervo (RADKA et al, 1996; YAMAMOTO & GURNEY, 1990). Baseado na reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa e *in vitro*, foi demonstrado que o mRNA do BDNF e a bioatividade do BDNF estão presentes nas plaquetas humanas. Portanto, parece que as plaquetas são fontes de BDNF sérico. Tem sido demonstrado que o BDNF pode atravessar a barreira sangüínea do cérebro, sugerindo que os níveis séricos de BDNF

podem refletir os níveis de BDNF no cérebro. Além disso, níveis séricos de BDNF podem, em parte, participar no desenvolvimento neuronal e manutenção do cérebro (NAKAZATO et al, 2003).

Além do BDNF, outras neurotrofinas desempenham funções críticas no desenvolvimento, manutenção e função cerebrais a neurotrofina-3 (NT-3) e as neurotrofinas-4/5 (NT-4 e NT-5) e seus receptores que também desempenham papel importante, com perfis neurotróficos específicos e efeitos diferenciados, de acordo com as sub-populações neuronais em que atuam. As neurotrofinas são fatores sinalizadores que desempenham funções críticas no cérebro (BARDE, 1990, 1994; NAKAZATO et al, 2003).

No estudo de Vargas et al, foram avaliados os níveis séricos de NT-3 de três grupos de pacientes esquizofrênicos em uso crônico de clozapina (n=12), haloperidol (n=12) e risperidona (n=12), e de 10 controles saudáveis. Os autores encontraram níveis séricos de NT-3 significativamente mais baixos em pacientes esquizofrênicos quando comparados com os controles (VARGAS et al, 2008).

Alteração na produção e secreção de BDNF tem sido demonstrada em uma variedade de doenças. Desordens neurodegenerativas, tais como a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson e a depressão maior, estão associadas à diminuição dos níveis de BDNF no cérebro (CONNOR et al, 1997; HOWELLS DW et al, 2000; KAREGE et al, 2002). Em modelos animais de depressão, está documentada uma diminuição da expressão de BDNF, principalmente na região do hipocampo e córtex pré-frontal (ALTAR 1999; ANGELUCCI et al, 2003). Por outro lado, o tratamento com antidepressivos, estabilizadores de humor ou eletrocunvulsoterapia (ECT) aumentam a expressão de BDNF nesses animais (ANGELUCCI et al, 2003).

Estudos *post-mortem* de pacientes tratados com antidepressivos confirmam o aumento de BDNF em diversas áreas cerebrais, enquanto que nos deprimidos os níveis se mostram diminuídos (TSAI, 2004; CHEN et al, 2001). No entanto, a expressão do BDNF encontra-se aumentada pela administração crônica de antidepressivos, mas não pela aguda, o que indica o envolvimento dele com o mecanismo de ação dos antidepressivos, cujo início de ação ocorre a partir de duas semanas de tratamento (HASHIMOTO et al,

2004). Diversas linhas de evidências apontam que a depressão possa ser causada pelos baixos níveis de BDNF e que existe uma correlação entre os níveis de BDNF e a gravidade da depressão (GERVASONI et al, 2005).

Evidências recentes sugerem que o BDNF tem um importante papel na ação terapêutica das medicações antipsicóticas. Um estudo investigou se o polimorfismo Val66Met do gene do BDNF afetava o ganho de peso após o tratamento de longo tempo com antipsicóticos em esquizofrenia (ZHANG et al, 2008). Os resultados mostraram que houve uma significativa relação entre três variáveis, BDNF, genótipos Val/Met e média do ganho do índice de massa corporal (IMC), com os fenótipos tendo um forte efeito sobre o IMC adquirido em homens, mas não em pacientes mulheres. Os resultados sugerem que a redução do BDNF pode ser fator de risco para o ganho de peso em homens com esquizofrenia em longo tempo de tratamento com antipsicóticos, e nas mulheres, os baixos níveis de BDNF podem estar associados ao ganho de peso.

Em pacientes esquizofrênicos medicados com antipsicóticos, os níveis séricos de BDNF mostraram-se diminuídos quando comparados aos indivíduos normais (TAN et al, 2005; ZHANG et al, 2007), enquanto que estudos feitos em pacientes com transtorno do pânico não houve diferença em relação aos controles (KOBAYASHI et al, 2005). Em contrapartida, níveis elevados de BDNF foram encontrados em pacientes esquizofrênicos crônicos em longo tempo de tratamento com antipsicóticos (GAMA et al, 2007). Este estudo avaliou os níveis séricos de BDNF em pacientes bipolares, esquizofrênicos e controles saudáveis (Figura 1).

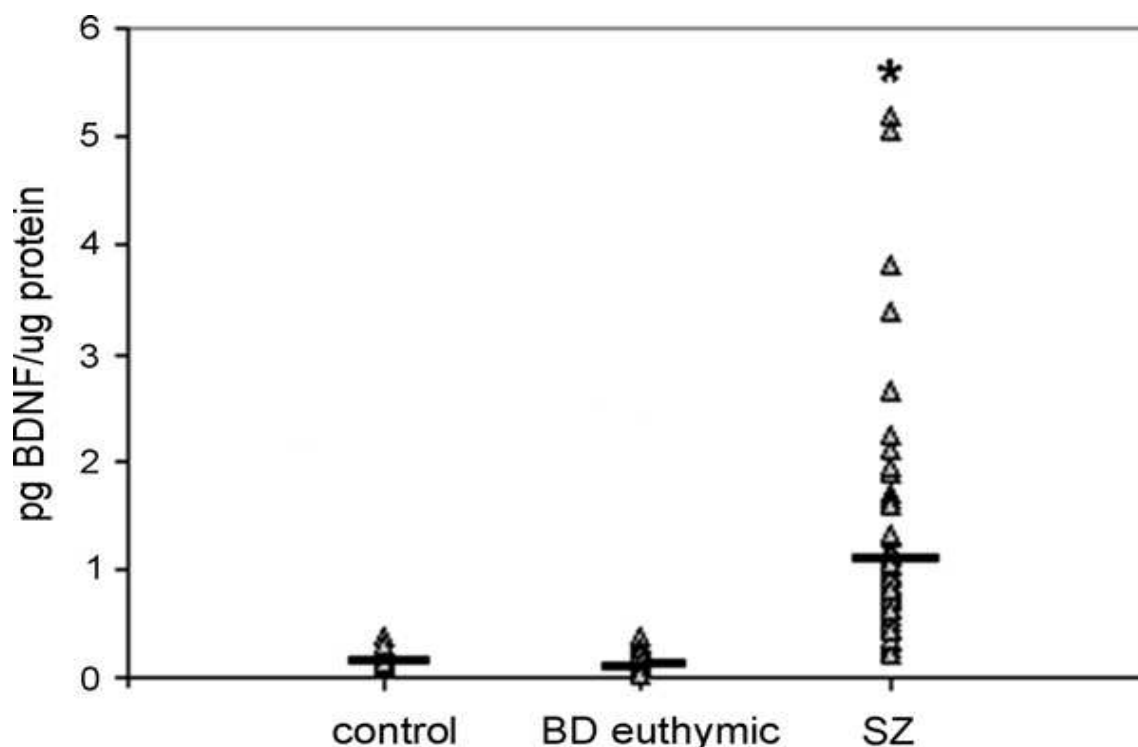


Figura 1 - Scatter plot dos níveis séricos de BDNF em controles, pacientes bipolares eutímicos e esquizofrênicos. Níveis médios estão indicados nas linhas horizontais. ANOVA foi realizada para análise de variância entre os grupos e comparações múltiplas pelo *Tukey test*; (*) $p < 0,001$ (GAMA et al, 2007).

Em mulheres com esquizofrenia em tratamento com antipsicóticos há longo tempo, sugere-se que os baixos níveis de BDNF podem estar associados ao ganho de peso (ZHANG et al, 2007).

Diversas evidências sugerem que o BDNF modula a ingestão alimentar, o metabolismo e o controle de peso corporal (LEBRUN et al, 2006; ZHANG et al, 2007). Em modelos animais, há evidências de que a restrição dietética aumenta os níveis de BDNF, além de melhorar os níveis de glicose, reduzir o peso e aumentar a expectativa de vida (LEE et al, 2000; DUAN et al, 2003; KOIZUMI et al, 2006).

Um estudo prospectivo examinou 140 adultos saudáveis com o objetivo de verificar o impacto da idade, do peso e do gênero nos níveis de BDNF nas plaquetas e no plasma (LOMMATZCH et al, 2005). Neste estudo, verificou-se que níveis de BDNF no plasma diminuem significativamente com o aumento da idade ou do peso, considerando que os níveis de plaquetas não diminuem. Quando pareados pelo peso, não houve diferença significativa no gênero considerando os níveis de BDNF no plasma. Este estudo demonstrou que as

mulheres apresentam níveis de BDNF plaquetário significativamente menores do que os homens e, adicionalmente, estes níveis mudam durante o ciclo menstrual.

Estudos sugerem que o BDNF tem uma função na fisiopatologia das desordens alimentares (NAKAZATO et al, 2003; HASHIMOTO et al, 2005). Um estudo mostrou que níveis séricos de BDNF em pacientes com desordens alimentares eram significativamente menores quando comparados com controles normais pareados para idade (MONTELEONE et al, 2005). Nakazato et al, em 2006, encontraram resultados similares quando compararam níveis de BDNF em pacientes do sexo feminino com anorexia nervosa (AN) e seus controles. Entretanto, os autores não observaram diferença significativa nos níveis de BDNF entre as pacientes com AN antes e depois de recuperarem o peso parcialmente. Eles concluíram que os níveis de BDNF não mudaram após recuperação parcial do peso corporal, sugerindo que a alteração dos níveis de BDNF em pacientes com AN não seria devido às mudanças no peso corporal. Os autores sugerem que sejam avaliados outros possíveis mecanismos que possam estar relacionados aos baixos níveis séricos de BDNF em pacientes com AN.

Nakazato et al (2003) encontraram níveis séricos de BDNF significativamente diminuídos em pacientes mulheres com bulimia nervosa (BN) e AN quando comparados com controles normais pareados para idade e gênero, enquanto que nas pacientes com AN, os níveis séricos de BDNF foram significativamente mais baixos do que nas pacientes com BN. Encontraram uma correlação positiva fraca entre os níveis séricos de BDNF e o IMC em todos os sujeitos estudados. Apesar de as pacientes com BN terem apresentado um IMC normal, os níveis séricos de BDNF, neste grupo, foi significativamente mais baixo do que os controles normais, sugerindo que níveis séricos baixos de BDNF não seriam devido ao baixo IMC. O estudo sugere que o BDNF pode ter um importante papel na fisiopatologia das desordens alimentares, apesar de pouco se saber sobre os marcadores biológicos relacionados.

O tempo de vida de todos os mamíferos pode ser significativamente aumentado se houver uma redução da ingestão calórica e/ou da frequência

alimentar. Em roedores, o tempo de vida pode ser aumentado em 50% se uma dieta de restrição calórica for iniciada em adultos jovens e mantida por toda vida (KOIZUMI et al, 2006).

Diversas linhas de evidências sugerem que a restrição dietética tem inúmeros efeitos benéficos, incluindo o aumento da expectativa de vida, redução de doenças relacionadas à idade e boa resposta ao estresse. Além disso, a restrição dietética produz, em modelos animais, efeitos neuroprotetores nas desordens neurodegenerativas (MATTSON, 2005).

Em ratos heterozigotos, com reduzidos níveis de BDNF, tem sido relatado que a restrição dietética (dieta por 3 meses) melhora significativamente níveis elevados de glicose circulante, insulina e leptina, bem como condutas alimentares anormais, incluindo a obesidade e a hiperfagia. Todos têm apontado o papel do BDNF como sendo um importante regulador do metabolismo energético (DUAN et al, 2003; KOIZUMI et al, 2006).

Ainda não estão claros os mecanismos de efeitos benéficos que a restrição dietética exerce nestes animais. No entanto, os estudos sugerem que o BDNF (HASHIMOTO et al, 2005) e o sistema 5-HT (KOIZUMI et al, 2006), exercem uma função na fisiopatologia das desordens alimentares (KAYE et al, 2005).

Um estudo examinando o efeito da restrição dietética em roedores heterozigotos para BDNF nas desordens como obesidade, ingestão alimentar, ansiedade e agressividade, referiu como seu maior achado que a restrição dietética melhorou significativamente as anormalidades alimentares e/ou o aumento da ingestão alimentar diária, a ansiedade e a agressividade nestes animais, sugerindo que o sistema 5-HT pode estar implicado no mecanismo de efeitos benéficos da restrição dietética (KOIZUMI et al, 2006).

O estudo de Lyons et al (1999), demonstrou que a administração de serotonina (5-HT; 5-hidroxitriptamina) em ratos heterozigotos que vivem em tempo de vida normal pode atenuar a agressividade.

Alguns estudos têm sugerido que alterações na atividade 5-HT em pacientes com desordens alimentares pode ser conseqüência de comportamentos alimentares patológicos (KAYE et al, 1998; WARD et al, 1998). O sistema 5-HT no cérebro tem sido fortemente implicado na regulação

neuronal do apetite; o 5-HT tem sido associado com o BDNF, regulando a ingestão alimentar, demonstrando que o BDNF endógeno é crítico para o desenvolvimento e função normais dos neurônios 5-HT no sistema nervoso central (LYONS et al, 1999).

Estudos sugerem que conseqüências a longo prazo da ingestão crônica de gordura sobre funções do SNC podem ser mediadas por uma redução no BDNF, *cAMP responsive element binding protein* (CREB) e *synapsin I*, comprometendo a neuroplasticidade, as funções cognitivas e o resultado da lesão cerebral traumática (MOLTENI et al, 2002). Por outro lado, algumas dessas alterações podem ser revertidas através da suplementação de vitamina E de acordo com a observação de que a dieta elevada em gordura aumenta a produção dos radicais livres (Figura2) (WALKER, 2005).

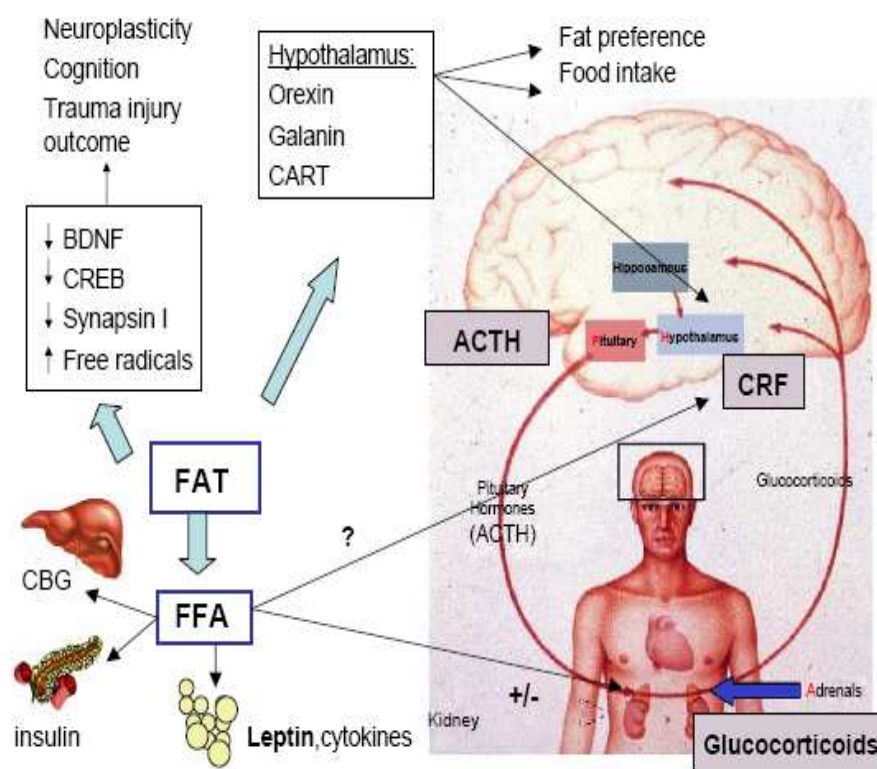


Figura 2 – Sumário de alguns dos efeitos da ingestão de gordura relacionados à regulação do eixo HPA e da resposta ao estresse (WALKER, 2005).

Um estudo randomizado, com indivíduos de meia idade, saudáveis e com peso corporal normal, avaliou a influência da redução da frequência alimentar, sem restrição calórica, no metabolismo da glicose (CARLSON et al, 2007). Foi observado que os sujeitos que consumiam 1 refeição por dia apresentavam níveis de glicose em jejum mais elevados quando comparados com aqueles que consumiam 3 refeições ao dia. Neste estudo, também foi avaliado o teste de tolerância à glicose, insulina, glucagon, leptina, grelina, adiponectina, resistina e o BDNF, sendo que a dieta não apresentou efeito significativo sobre as concentrações plasmáticas nessas condições (CARLSON et al, 2007).

As adipocinas são hormônios produzidos pelas células gordurosas em resposta à alimentação ou ao jejum que, possivelmente, desempenham um papel no desenvolvimento da obesidade e da diabetes (KOENER et al, 2005). Em indivíduos obesos e diabéticos, os níveis circulantes de leptina estão elevados; a resistência à leptina em células hipotalâmicas que normalmente suprimem a ingestão alimentar, provavelmente contribui para o excesso de alimentação nestas condições. Já os níveis circulantes de adiponectina estão baixos e os níveis de resistina estão aumentados em obesos e em indivíduos com resistência a insulina. No entanto, as alterações nestas condições não estão claras. Além da insulina e das adipocinas, o BDNF tem sido recentemente sugerido desempenhando papel no metabolismo da glicose (KOERNER et al, 2005; CARLSON et al, 2007). No entanto, os efeitos das variações nas calorias ingeridas na dieta nos níveis de BDNF em humanos ainda são desconhecidas (CARLSON et al, 2007).

Existem evidências de envolvimento do BDNF nos mecanismos de formação e regulação do SNC e na plasticidade dos sistemas neurotransmissores, mas pouca clareza quanto à sua ação nos mecanismos envolvendo a regulação da ingestão alimentar, metabolismo e peso corporal, sugerindo mais estudos para clarificar e entender estes mecanismos.

1.2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

1.2.1 Justificativa do Estudo

O presente estudo justifica-se pela evidência de que a dieta, em modelos animais, modifica os níveis de BDNF, além de promover a melhora nos níveis de glicose, na redução de peso e no aumento da expectativa de vida, e pela ausência de estudos em indivíduos portadores de esquizofrenia que estão em tratamento dietético e sua associação com os níveis de BDNF.

1.2.2 Objetivos

1.2.2.1 Objetivo Geral

Associar os níveis séricos de BDNF em pacientes esquizofrênicos em tratamento de restrição dietética, atendidos no Ambulatório de Demência e Esquizofrenia do HCPA (PRODESQ), com os níveis séricos de BDNF em pacientes esquizofrênicos sem intervenção dietética.

1.2.2.2 Objetivos Específicos

- Determinar os níveis de BDNF nos pacientes esquizofrênicos com restrição dietética e sem restrição dietética.
- Verificar a associação entre os níveis de BDNF nos pacientes esquizofrênicos com e sem restrição dietética com as variáveis: gênero, idade, tempo de dieta, peso e IMC.
- Determinar a associação entre os níveis de BDNF nos pacientes esquizofrênicos com o tempo de doença, curso da doença e dose dos neurolépticos.

1.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto é aninhado ao projeto “Dosagem do fator neurotrófico derivado do cérebro em pacientes esquizofrênicos”, de número 06-346, aprovado no Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA – GPPG. Todos os pacientes e familiares assinaram Consentimento Pós-Informação.

1.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Angelucci F, Mathe AA, Aloe L. Neurotrophic factors and CNS disorders: finding in rodent models of depression and schizophrenia. *Prog Brain Res* 2004; 146: 151-165.

Angelucci F, Aloe L, Vasquez PJ, Mathé AA. Eletroconvulsive stimuli alter nerve growth factor but not brain-derived neurotrophic factor concentrations in brains of a rat model of depression. *Neuropeptides* 2003; 37:51-56.

Altar CA. Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20 (2): 59-61.

Barde YA. Neurotrophins: a family of proteins supporting the survival of neurons. *Prog Clin Biol Res* 1994; 390:45-56.

Broad KD, Mimmack ML, Keverne EB, Kendrick KM. Increased BDNF and trk-B mRNA expression in cortical and limbic regions following formation of a social recognition memory. *Eur J Neurosci* 2002; 16(11):2166-2174.

Buckley PF, Mahadik S, Pillai A, Terry Jr.A. Neurotrophins and schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2007; 94 (1-3): 1-11.

Carlson O, Martin B, Stote KS, Golden E, Maudsley S, Najjar SS, et al. Impact of reduced meal frequency without caloric restriction on glucose regulation in healthy, normal-weight middle-aged men and women. *Metabolism Clinical and Experimental* 56 (2007) 1729-1734.

Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen, GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Soc. Biol. Psychiatry* 2001; 4:260-265.

Connor B, Young D, Yan Q, Faull RL, Synek B, Draugunow M. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 3;49 (1-2): 71-81.

Dempster E, Toulopoulou T, McDonald C, Bramon E, Walshe M, Filbey F et al. Association between BDNF val66 met genotype and episodic memory. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 134(1):73-75.

Duan W, Guo Z, Jiang H, Ware M. & Mattson, M.P.. Reversal of behavioral and metabolic abnormalities, and insulin resistance syndrome, by dietary restriction in mice deficient in brain-derived neurotrophic factor. *Endocrinology* 2003 Jun; 144(6):2446-53

Frost DO. BDNF/trkB signaling in the developmental sculpting of visual connections. *Prog Brain Res* 2001; 134:35-49.

Gama CS, Andreazza AC, Kunz M, Berk M, Belmonte-de-Abreu PS, Kapczinski F. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Neuroscience Letters* 2007; 420(1), 45-48.

Gervasoni N, Aubry JM, Bondolfi G, Osiek C, Schwald M, Bertschy G, Karege F. Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. *Neuropsychobiology* 2005; 51(4):234-238.

Hashimoto K, Koizumi H, Nakazato M, Shimizu E, Iyo M. Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: recent findings and its pathophysiological implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29:499-504.

Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Rev* 2004; 45:104-114.

Howells DW, Porritt MJ, Wong JY, Batchelor PE, Kalnins R, Hughes AJ, et al. Reduced BDNF mRNA expression in Parkinson's disease substantia nigra. *Exp Neurol* 2000; 166(1): 127-35.

Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psych. Res.* 2002; 109:143-148.

Kaye WH, Frank GK, Bailer UF, Henry SE, Meltzer CC, Price JC, Mathis CA & Wagner, A. Serotonin alterations in anorexia and bulimia nervosa: new insights from imagines studies. *Physiol Behav* 2005; 85, 73-81.

Kaye W, Gendall K, Strober M. Serotonin neuronal function and selective serotonin reuptake inhibitor treatment in anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry* 1998; 44:825–38.

Kobayaoshi K, Shimizu E, Hashimoto K, Mitsumon M, Koike K, Okamura N, Koizumi H, Ohgake S, Matsuzawa D, Zhang L, Nakazato M, Iyo M. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with panic disorder: as a biological predictor of response to group cognitive behavioral therapy. *Progress in Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(5):658-663.

Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin-the classical, resistin-the controversial, adiponectin-the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:525-46.

Koizumi H, Hashimoto K, Iyo M. Dietary restriction changes behaviours in brain-derived neurotrophic factor heterozygous mice: role of serotonergic system. *European Journal of Neuroscience* 2006; vol. 24, pp.2335-2344.

Lebrun B, Bariohay B, Moyse E, Jean A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: A minireview. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2006; 126-127 30-38.

Lee J, Duan W, Long JM, Ingram DK, Mattson MP. Dietary restriction increases the number of newly generated neural cells, and induces BDNF expression, in the dentate gyrus of rats. *J MOL Neurosci* 2000; 15(2):99-108.

Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, Wihler C, Koliatsos VE. & Tessarolo L. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjugation with brain serotonergic abnormalities. *Proc. Natl. acad. Sci. USA*, 1999; 96, 15239-15244.

Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner, P. & Virchow JC. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of Aging* 2005; 26, 115-123.

Mattson MP. Energy intake, meal frequency, and health: a neurobiological perspective. *Annu Rev Nut* 2005; 25, 237-260.

Meredith GE, Callen S, Scheuer DA. Brain-derived neurotrophic factor expression is increased in the rat amygdale, piriform cortex and hypothalamus following repeated amphetamine administration. *Brain Res* 2002; 949: 218-227.

Molteni R, Barnard RJ, Ying Z, Roberts CK, Gomez-Pinilla F. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience* 2002; 112(4), 803-14.

Monteleone P, Fabrazzo M, Martiadis V, Serritella C, Pannuto M. & Maj M. Circulating brain-derived neurotrophic factor is decreased in women with anorexia and bulimia nervosa but not in women with binge-eating disorder: relationship to co-morbid depression, psychopathology and hormonal variables. *Psychol Med* 2005; 35, 897-905.

Nakazato M, Hashimoto K, Shimizu E, Kumakiri C, Koizumi H, Okamura N, Mitsumori M, Komatsu N and Iyo M. Decreased Levels of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Female Patients with Eating Disorders. *Biol Psychiatry* 2003; 54:485-490.

Nakazato M, Hashimoto K, Yoshimura K, Hashimoto T, Shimizu E, Iyo M. No change between the serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30, 1117-1121.

Radka SF, Holst PA, Fritsche M, Atlar CA. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Res* 1996; 709:122-130.

Tan YL, Zhou DF, Cao LY, Zou YZ, Zhang XY. Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. *Neurosc Lett* 2005; 382:27-32.

Timmusk T, Belluardo N, Persson H, Metsis M. Developmental regulation of brain-derived neurotrophic factor messenger RNAs transcribed from different promoters in the rat brain. *Neuroscience* 1994; 60(2):287-291.

Timmusk T, Lendahl U, Funakoshi H, Arenas E, Persson H, Metsis M. Identification of brain-derived neurotrophic factor promoter regions mediating tissue-specific, axotomy-, and neuronal activity-induced expression in transgenic mice. *J Cell Biol* 1995; 128(1-2):185-199.

Tsai SJ. Is mania caused by overactivity of central brain-derived neurotrophic factor? *Med. Hypotheses* 2004; 62:19-22.

Walker C-D. Nutritional aspects modulating brain development and the responses to stress in early neonatal life. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 1249-1263.

Ward A, Brown N, Lightman S, Campbell IC, Treasure J. Neuroendocrine, appetitive and behavioural responses to d-fenfluramine in women recovered from anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1998; 172:351–358.

Yamamoto H, Gurney ME. Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 1990; 10:3469-3478.

Vargas HE, Gama CS, Andreazza AC, Medeiros D, Stertz L, Fries G, Palha J, Cereser KM, Berk M, Kapczinski F, Bemente-de-Abreu. Decreased serum neurotrophin 3 in chronically medicated schizophrenic males. *Neuroscience Letters* 2008; 440: 197–201

Zhang XY, et al. Serum BDNF levels and weight gain in schizophrenic patients on long-term treatment with antipsychotics. *Journal of Psychiatric Research* 2007; 41(12): 997-1004.

Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Tan YL, Haile CN, Li J, Kosten TA, Kosten TR. BDNF Levels and Genotype are Associated with Antipsychotic-Induced Weight Gain in Patients with Chronic Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33 (9):2200-5.

2 ARTIGO



ARTIGO

Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia on a hypocaloric diet

Lísia Rejane Guimarães, Felice N. Jacka, Clarissa Severino Gama, Michael Berk, Carmen Lúcia Leitão-Azevedo, Martha Guerra Belmonte de Abreu, Maria Inês Lobato, Ana Cristina Andreazza, Keila Maria Ceresér, Flávio Kapczinski,
Paulo Belmonte-de-Abreu

Publicado na *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32 (2008)
1595–1598

Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia on a hypocaloric diet

Lísia Rejane Guimarães ^{1,2}, Felice N. Jacka ³, Clarissa Severino Gama ^{1,2,3,4, *}, Michael Berk ^{3,5}, Carmen Lúcia Leitão-Azevedo ^{1,2}, Martha Guerra Belmonte de Abreu ¹, Maria Inês Lobato ^{1,2,4}, Ana Cristina Andreazza ^{1,4,6}, Keila Maria Ceresér ^{1,4,6}, Flávio Kapczinski ^{1,4,6}, Paulo Belmonte-de-Abreu ^{1,2,4}

1. Psychiatry Post-Graduation Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.
2. Schizophrenia Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.
3. Department of Clinical and Biomedical Sciences, Barwon Health, University of Melbourne, Geelong, VIC, Australia.
4. Laboratório de Psiquiatria Molecular, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.
5. Orygen Research Center, Parkville, Austrália.
6. Bipolar Disorders Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Number of pages: 18

Number of tables: 2

Number of figures: 0

Word count: 2087

*Corresponding author:

Clarissa Severino Gama

E-mail: csgama@yahoo.com

Psychiatry Post Graduation Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil. Rua Ramiro Barcelos, 2400 - 2º andar, 90035-003.

Abstract

Dietary factors influence BDNF in animal studies, but there is no comparable data in clinical populations. We examined the effect of a dietary intervention on BDNF serum levels in 67 DSM-IV schizophrenic outpatients (51 males and 16 females). Two groups were assessed in a cross-sectional study: one on a hypocaloric diet (HD) and the other not on a hypocaloric diet. Weight, height and BMI data were collected concurrently with 5ml blood sampling of each subject. BDNF levels were measured with a sandwich-ELISA. The blood sample was obtained a minimum of one month after the exposure to dietary intervention. Serum BDNF levels were significantly higher in patients on the HD ($p=0.023$). Additional research examining the interaction among patterns of nutritional food behavior and underlying physiopathology may result in insights upon which evidence-based decisions regarding dietary interventions can be made in people identified with major psychiatric disorders, such as schizophrenia.

Keywords: BDNF, BMI, Hypocaloric Diet, Neurotrophins, Schizophrenia.

Abbreviation list: schizophrenia (SZ), Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), central nervous system (CNS), major depression (MDD), bipolar disorder (BD), high-saturated fat (HF), Clinical Global Impression (CGI), hypocaloric diet (HD), non-hypocaloric diet (ND), body mass index (BMI), Statistical Product and Service Solutions (SPSS), optical density (OD).

Introduction

The pathophysiology of schizophrenia (SZ) may involve deregulation in synaptic plasticity, with downstream alterations in neurotrophins (Gratacos et al., 2007). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is the most widely distributed neurotrophin in the central nervous system (CNS) and is regarded as a critically important protein in psychiatric illness (Hashimoto et al., 2004). It promotes neurogenesis, supports the survival of existing neurons by protecting against oxidative stress and plays a central role in synaptic plasticity. Decreased levels of BDNF have been reported in major depression (MDD) (Shimizu et al., 2003), bipolar disorder (BD) and SZ first episode schizophrenia (Palomino et al., 2006), while levels of BDNF are negatively correlated with illness severity in both BD (Cunha et al., 2006) and SZ (Tan et al., 2005). Conversely, increased levels of BDNF have been reported in SZ patients on long-term treatment with antipsychotic medication (Gama et al., 2007).

Recent evidence points to the role of diet in regulating BDNF. Experimental studies in rodents have demonstrated that a high-fat, refined sugar diet, similar in composition to the typical diet of industrialized western nations, significantly reduces BDNF in the hippocampus, with resulting impairments in spatial learning (Molteni et al., 2002). Of additional interest is the fact that reductions in BDNF induced by a high-saturated fat (HF) diet, as well as HF-impaired cognitive function, were subsequently reversed by vitamin E supplementation (Wu et al., 2004a), while dietary omega 3 polyunsaturated fatty acids normalized BDNF levels and counteracted learning disabilities after brain injury (Wu et al., 2004b).

Several lines of evidence also suggest that BDNF contributes to food intake, metabolism and the control of body weight (Lebrun et al., 2006; Zhang et al., 2007). Individuals with schizophrenia are more likely to be obese than unaffected individuals, largely due to the use of antipsychotic medication, which is associated with weight gain, hyperglycemia and dyslipidemia (Leitão-Azevedo et al., 2006). Smoking, poor diet, reduced physical activity and alcohol or drug abuse are also more prevalent in people with schizophrenia, compounding the risk of metabolic problems (Barnett et al., 2007). Thus, dietary

interventions that aim to reduce these risks are now commonly prescribed for patients with SZ.

In animal models, environmental interventions, such as diet, housing and social interactions, have been reported to alter the concentration of BDNF (Koizumi et al., 2006; Strasser et al., 2006), while dietary restriction was associated with behavioral changes and significantly increased 5-HT in the hippocampus of heterozygous BDNF mice (Strasser et al., 2006).

Given the clear role of diet in the modulation of BDNF in animal studies, and the evidence indicating that BDNF is involved in modifying food intake and metabolism, in a cross-sectional study we assessed serum levels of BDNF in SZ patients undertaking a hypocaloric dietary intervention compared to a group receiving treatment as usual.

Methods

The study sample comprised of 67 caucasian outpatients (51 males and 16 females), mean age 35.5 ± 10.7 years, currently participating in the Schizophrenia Program of a major teaching and public hospital in Porto Alegre, Brazil (Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA). All participants had a DSM-IV diagnosis of schizophrenia by the OPCRIT system (Craddock et al., 1996; Azevedo et al., 1999) and a Clinical Global Impression (CGI) (Guy, 1976) score ≤ 3 as assessed by trained psychiatrist. None had recorded a psychiatric admission within the last five years and all were on stable pharmacotherapy (clozapine = 27, typical antipsychotics = 14, atypical antipsychotics = 19) for at least five years. The mean daily antipsychotic dose (in milligrams of chlorpromazine equivalents) was 400 ± 200 mg. The Ethics Research Committee and Graduation Program of HCPA approved the study protocol. In accordance with the Declaration of Helsinki, all subjects gave written, informed consent prior to participation.

This was a cross-sectional design study where patients were put in two categories: (1) Patients on a hypocaloric diet (HD) (n=25) for over a month, and (2) Patients not undertaking such a diet (ND) (n=42).

Participation in the HD was voluntary and self-selected. All individuals had been on the HD for at least a month prior to venipuncture for

measurement of BDNF. HD prescription consisted of a caloric restricted diet, a reduction in saturated fat and sugar intake and an increase in fruit and vegetables consumption. For the females, the caloric intake was between 1600 and 2000 calories/day and for males between 2000 and 2300 calories/day. The patients on the HD had their dietary compliance adherence checked every four weeks on a nutritionist visit. Measurement of weight and, a clinical interview, approaching the diet compliance, were performed on each visit. Each subject had 5ml blood samples collected by venipuncture without anticoagulants. Serum was obtained by centrifugation at 3000xg for 5 minutes and kept frozen at -70° for up to 6 months, until the assay. A nutritionist performed measurements of weight and height, and calculated body mass index coefficient (BMI; weight in kilos / high² in meters) at the time of venipuncture in both groups (HD and ND).

Determination of serum BDNF levels

BDNF serum levels were measured with sandwich-ELISA, using a commercial kit according to the manufacturer's instructions (Chemicon, USA). Briefly, microtiter plates (96-well, flat-bottomed) were coated for 24hr with the samples, diluted 1:2 in sample dilutants, with a standard curve ranging from 7.8 to 500pg of BDNF. Plates were then washed four times with a wash buffer. Monoclonal anti-BDNF rabbit antibody was then added (diluted 1:1000 with sample dilutants) and incubated for 3hrs at room temperature. After washing, a second incubation with anti-rabbit antibody peroxidase, conjugated (diluted 1:1000) for 1hr at room temperature, was carried out. After addition of streptavidin-enzyme, substrate and stop solution, the amount of BDNF was determined (absorbance set at 450nm). The standard curve demonstrated a direct relationship between Optical Density (OD) and BDNF concentration. Total protein was measured by Lowry's method using bovine serum albumin as a standard.

Statistical Analysis

Analysis was performed by using Statistical Product and Service Solutions 11.0 Version (SPSS). Data were presented as mean ± S.D. and p-

values < 0.05 were considered significant. Continuous variables (age, length of diet, duration of disease and dose of neuroleptics and weight) were described through mean and standard deviation (symmetrical distribution) or median and interquartile range (asymmetrical distribution). Categorical variables (gender, type of medication and BMI) were described through absolute and relative frequencies. Due to the non-parametric distribution of BDNF levels, non-parametric tests were applied. In order to compare BDNF levels between patients on a diet and not on a diet, the Mann-Whitney test was applied. In order to compare BDNF levels according to type of medication, the Kruskal-Wallis test was used. To verify correlations between serum BDNF levels and age, BMI, antipsychotic daily dose, illness duration and diet duration, Spearman's rank correlation coefficient was used. To assess possible confounding with BDNF levels as the outcome variable, multiple linear regression was used. For this analysis, BDNF levels underwent logarithmic transformation. The requirement for a variable to be assessed by the multiple linear regression model was a p value ≤ 0.20 in the bi-variate analysis. The variables included were BMI, antipsychotic dose and diet prescription.

Results

The subjects' clinical characteristics at time of blood assessment are summarized in Table 1. Our study shows that there was a statistically significant difference between BDNF levels in patients from groups HD and ND, with higher levels in the HD group ($p=0.023$) (Table 1). Serum BDNF levels were not correlated to age ($r = 0.091$; $p = 0.464$), illness duration ($r = 0.057$; $p = 0.662$) and diet duration ($r=0.326$; $p = 0.150$). There was a positive statistically significant association between BMI and BDNF levels ($r = 0.311$; $p=0.016$) and a correlation trend between daily antipsychotic dose, in mg of chlorpromazine equivalents, and serum BDNF levels ($r = 0.216$; $p = 0.098$). However, after multiple linear regression analysis, BMI did not remain associated to serum BDNF levels ($p = 0.118$). The variables that remained associated to serum BDNF levels were daily antipsychotic dose, in mg of chlorpromazine equivalents ($p = 0.028$), and diet prescription ($p = 0.009$) (Table 2). Diet was shown as the variable with the highest Beta explanatory power (0.343).

Discussion

To our knowledge, this is the first report of increased BDNF serum levels in patients with SZ who were prescribed a HD. Higher BDNF levels were found in patients with higher antipsychotic daily doses, which is in line with both the known property of atypicals to increase BDNF, and the literature demonstrating higher BDNF levels in chronically medicated SZ patients (Gama et al., 2007).

We found a positive correlation between BMI and BDNF serum levels. However, after multiple linear regression analysis, BMI not remained associated to serum BDNF levels. Other authors found this correlation in patients with eating disorders (Nakazato et al., 2003), not undertaken a HD prescription and, possible confounding variables with BDNF levels as the outcome variable were not assessed. Zhang (Zhang et al., 2007) reported a negative correlation between BDNF levels and BMI gain in SZ females. This result may support our cross-sectional finding of increased serum BDNF levels in SZ patients on a HD.

Our findings suggest that a calorie-reduced diet that included beneficial changes in types of food consumed as well as quantity may modify important markers of brain plasticity. These results may have additional relevance for psychiatric illnesses other than SZ as BDNF is clearly implicated in the pathophysiology of MDD and BD (Shimizu et al., 2003; Palomino et al., 2006) in addition to SZ.

These data also support the growing body of evidence in animal models regarding the modulating effects of diet on BDNF (Molteni et al., 2002; Wu et al., 2004a, 2004b). Recent experimental studies have reported that a HF diet leads to increases in free radicals (Wu et al., 2004a), as well as a reduction in BDNF-mRNA and BDNF protein levels (Wu et al., 2004a) and decreases in hippocampal neurogenesis in male rats (Lindqvist et al., 2006). HF diets are also associated with increased apoptosis in the hippocampus, increased oxidative stress and cognitive impairment in animal models of insulin resistance (Delbosc et al., 2005). Oxidative stress is implicated in the pathophysiology of SZ (Gama et al., 2006; 2008; Ng et al 2008). In mammals, calorie-restriction results in reduced oxidative damage to proteins, lipids and DNA (Sohal and Weindruch, 1996), while results of a recent six-month dietary intervention in humans indicated that a calorie-restricted diet significantly reduced oxidative

stress, in addition to improving metabolic parameters, in overweight adults (Heilbronn et al., 2006). Moreover, there are data to suggest that the damaging effects of HF diets on synaptic function and cognition may be mediated by oxidative stress (Wu et al., 2004a). These data suggest an interaction between oxidative processes and synaptic plasticity that may underpin the effects of calorie-restriction and dietary improvement on BDNF levels.

A limitation of this study is its cross-sectional design, which precludes identification of definitive causal relationships, particularly as we did not have an assessment of BDNF levels prior to the dietary interventions. We intend to follow-up this study sample prospectively, in order to assess weight and BDNF changes during the course of the illness and the effect of diet prescription on BDNF levels over time. We also failed to include other parameters, such as dietary habits in the group without diet prescription, smoking and physical activity, and statistical adjustment for these factors will be considered in subsequent analyses. Nevertheless, this is the first report detailing a possible effect of dietary changes on BDNF levels in humans and is of interest given the importance of BDNF in psychiatric illness.

To date, psychiatry has focused on treatment of established disorders over an examination of the role of modifiable risk factors, such as diet, in the etiology and treatment of psychiatric illnesses. However, there is an emerging understanding that many forms of psychopathology do not occur only in the brain, but are strongly influenced by whole body systems. Diet and nutrition potently modulate the immune and endocrine systems and influence gene expression, biochemistry and aging processes (Jacka and Berk, 2007).

Conclusion

This study suggests that diet may influence BDNF levels in SZ and, thus, may have the potential to influence the course and clinical outcomes of psychiatric illness. Additional research examining the interaction among patterns of nutritional food behavior with underlying physiopathology may result in insights upon which evidence-based decisions regarding dietary interventions can be made in people identified with major psychiatric disorders, such as SZ.

Acknowledgements

Clarissa Severino Gama is funded by CNPq (PDE #200310/2007-0), Brazil; and Endeavour Awards Programme (#539/2008), Australia.

Statement of Interest: None

Table 1. Sample characteristics

	Total Sample (n=67)	Diet Prescription		P
		Yes (n=25)	No (n=42)	
Mean age (SD), years	35.5 (10.7)	35.6 (8.9)	34.7 (11.8)	0.742*
Gender (M/F)	51/16	19/6	32/10	1.000**
Tobacco use (yes/no)	49/18	15/10	27/15	0.726**
Years at school (SD)	8.73 (2.29)	9.00 (2.42)	8.57 (2.23)	0.464*
Weight mean (SD), (kg)		86.4 (15.0)	76.6 (15.8)	0.033*
Height mean (SD), (m)	1.72 (0.1)	1.72 (0.08)	1.72 (0.11)	0.961*
BMI mean (SD), (kg/m ²)	30.2 (3.5)	29.2 (3.8)	26.3 (4.8)	0.015*
Antipsychotic use [†] ,n(%)				
Typical	14 (23.3)	5 (20.0)	9 (25.7)	0.791**
Atypical	19 (31.7)	9 (36.0)	10 (28.6)	
Clozapine	27 (45.0)	11 (44.0)	16 (45.7)	
Median antipsychotic daily dose ^{****}	400 (300-700) [‡]	400 (250-775) [‡]	500 (310-700) [‡]	0.701***
Median illness duration ^{****} , years	14 (10-22)	16 (10-22)	13.5 (9.5-21,3)	0.587***
Median diet duration ^{****} , months	17 (11.5-26.0)	17 (11.5-26.0)	-	-
Median BDNF serum levels ^{****}	0.91 (0.65-1.31)	1.04 (0.74-2.45)	0.86 (0.61-1.14)	0.023***

[†] missing data: 7 (10,4%)

[‡] In mg of chlorpromazine equivalents

* Student's t-test to independent sample

** Pearson's chi-square test

*** Mann-Whitney test

**** (25th percentile – 75th percentile)

Table 2. Multiple Linear Regression analysis

	Angular			
	Coefficient	CI 95%	Beta	P
	(b)			
BMI (kg/m ²)	0.03	-0.01 a 0.06	0.201	0.118
Antipsychotic daily dose, mg [†]	0.31	0.04 a 0.58	0.272	0.028
HD Prescription (1 = yes, 0 = no)	0.45	0.12 a 0.78	0.343	0.009

[†] For model use, logarithmic transformation was performed

References

Azevedo MH, Soares MJ, Coelho I, Dourado A, Valente J, Macedo A, et al. Using consensus OPCRIT diagnoses — an efficient procedure for best-estimate lifetime diagnoses. *Br J Psychiatry* 1999;175:154–7.

Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, Farooqi A, Gadsby R, Heald A, et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *J Psychopharmacol* 2007;21(4):357–73.

Craddock M, Asherson P, Owen MJ, Williams J, McGuffin P, Farmer AE. Concurrent validity of the OPCRIT diagnostic system — comparison of OPCRIT diagnoses with consensus best-estimate lifetime diagnoses. *Br J Psychiatry* 1996;169(1):58–63.

Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Goncalves CA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett* 2006;398(3):215–9.

Delbosc S, Paizanis E, Magous R, Araiz C, Dimo T, Cristol JP, et al. Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance, the fructose-fed rat. *Atherosclerosis* 2005;179(1):43–9.

Gama CS, Salvador M, Andreazza AC, Kapczinski F, Silva Belmonte-de-Abreu P. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia: a study of patients treated with haloperidol or clozapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(3):512–5.

Gama CS, Andreazza AC, Kunz M, Berk M, Belmonte-de-Abreu PS, Kapczinski F. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2007;420(1):45–8.

Gama CS, Salvador M, Andreazza AC, Lobato MI, Berk M, Kapczinski F, et al. Elevated serum thiobarbituric acid reactive substances in clinically symptomatic schizophrenic males. *Neurosci Lett* 2008;433:270–3.

Gratacos M, Gonzalez JR, Mercader JM, Cid RD, Urretavizcaya M, Estivill X. Brain-derived neurotrophic factor val66met and psychiatric disorders: meta-analysis of case–control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007;61(7):911–22.

Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology US Department of Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976. p. 218–22.

Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Rev* 2004;45(2):104–14.

Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, DeLany JP, Larson-Meyer DE, Rood J, et al, Pennington CALERIE Team. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *Jama* 2006;295(13):1539–48.

Jacka FN, Berk M. Food for thought. *Acta Neuropsychiatr* 2007;19(5):321–3.

Koizumi H, Hashimoto K, Iyo M. Dietary restriction changes behaviours in brain-derived neurotrophic factor heterozygous mice: role of serotonergic system. *Eur J Neurosci* 2006;24(8):2335–44.

Lebrun B, Bariohay B, Moysé E, Jean A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: a minireview. *Auto Neurosci* 2006;126–127:30–8.

Leitão-Azevedo CL, Guimarães LR, Abreu MGB, Gama CS, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu PS. Increased dyslipidemia in schizophrenic outpatients using new generation antipsychotics. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28(4):301–4.

Lindqvist A, Mohapel P, Bouter B, Frielingsdorf H, Pizzo D, Brundin P, et al. High-fat diet impairs hippocampal neurogenesis in male rats. *Eur J Neurol* 2006;13(12):1385–8.

Molteni R, Barnard RJ, Ying Z, Roberts CK, Gomez-Pinilla F. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience* 2002;112(4):803–14.

Nakazato M, Hashimoto K, Shimizu E, Kumakiri C, Koizumi H, Okamura N, et al. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with eating disorders. *Biol Psychiatry* 2003;54(4):485–90.

Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;21:1–26.

Palomino A, Vallejo-Illarramendi A, Gonzalez-Pinto A, Aldama A, Gonzalez-Gomez C, Mosquera F, et al. Decreased levels of plasma BDNF in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients. *Schizophr. Res* 2006;86(1–3):321–2.

Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003;54(1):70–5.

Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science* 1996;273 (5271):59–63.

Strasser A, Skalicky M, Hansalik M, Viidik A. The impact of environment in comparison with moderate physical exercise and dietary restriction on BDNF in the cerebral parietotemporal cortex of aged Sprague–Dawley rats. *Gerontology* 2006;52(6):377–81.

Tan YL, Zhou DF, Cao LY, Zou YZ, Zhang XY. Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. *Neurosci Lett* 2005;382(1–2):27–32.

Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. The interplay between oxidative stress and brain-derived neurotrophic factor modulates the outcome of a saturated fat diet on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* 2004a;19(7):1699–707.

Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Dietary omega-3 fatty acids normalize BDNF levels, reduce oxidative damage, and counteract learning disability after traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma* 2004b;21(10):1457–67.

Zhang XY, Tan YL, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y, Haile CN, Kosten TA, Kosten TR. Serum BDNF levels and weight gain in schizophrenic patients on long-term treatment with antipsychotics. *J Psych Res* 2007;41(12):997–1004.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo demonstrou que os pacientes em dieta apresentavam níveis séricos de BDNF significativamente mais elevados do que aqueles que não faziam dieta. Apesar de o IMC ter mostrado uma associação significativa positiva com os níveis de BDNF, estes resultados não se confirmaram após a regressão linear múltipla. Outros autores demonstraram esta associação em pacientes com distúrbios alimentares, porém os pacientes não estavam em dieta. Nossos achados sugerem que a redução das calorias da dieta pode ter resultados benéficos nos mecanismos que envolvem a plasticidade do cérebro. Estes resultados podem ser de relevância significativa para as doenças psiquiátricas.

Evidências recentes vêm indicando a contribuição do BDNF no controle da ingestão alimentar e do peso corporal, atuando como um fator anorexígeno. A ação anoréxica do BDNF parece ser mediada pela alta afinidade do receptor TrKB, e mutações nos genes do BDNF e do TrKB que poderiam explicar certos tipos de obesidade ou outras formas de distúrbios alimentares em humanos. Desde que, os níveis circulantes de BDNF foram correlacionados com os distúrbios alimentares em humanos e que os tratamentos periféricos com BDNF reduzem a hiperfagia e a hiperglicemia em roedores obesos diabéticos, as funções endócrinas de BDNF parecem plausíveis e requerem novas investigações (LEBRUN et al, 2006).

Em roedores, dietas ricas em gordura e açúcar refinado reduzem os níveis de BDNF no hipocampo, indicando uma associação entre a dieta e as funções do BDNF. Já está bem evidenciado o papel do BDNF nas funções sinápticas, crescimento neuronal e comportamento, e estes resultados mostram que muitas destas funções podem ser comprometidas com o seguimento de uma dieta composta por elevado consumo de gordura e açúcar refinado (MOLTENI et al, 2002).

Há evidências de que os níveis de neurotrofinas estão interrompidos na esquizofrenia. Os resultados destes estudos são, em conjunto, complexos e nada simples, onde neurotrofinas elevadas são boas e diminuídas ruins. Além disso, os estudos diferem nas amostras usadas (cérebros de ratos, primatas,

cérebro de humanos *post-mortem* e sangue), estudos de regiões, tais como, hipocampo e córtex frontal, e tipos de espécime (tecidos, sangue) usados para isolar as neurotrofinas. Em estudos clínicos, as amostras variam conforme o estágio da doença, duração e tipos de medicação, além do perfil do paciente (BUCKLEY et al, 2007). Diversos estudos apontam alterações nas neurotrofinas (BDNF e NT-3) em pacientes com esquizofrenia (TAN et al, 2005; ZHANG et al, 2007; GAMA et al, 2007; VARGAS et al, 2008).

O aumento de peso associado ao uso de antipsicóticos, parece estar associado com a diminuição dos níveis de BDNF (ZHANG et al, 2006).

Em modelos animais, os mecanismos de efeitos benéficos da dieta ainda não estão definidos, o que se sugere é que o BDNF e o 5-HT estariam envolvidos na fisiopatologia das desordens alimentares (KOIZUMI et al, 2006; HASHIMOTO et al, 2005; KAYE et al, 2005). O BDNF e o 5-HT têm sido identificados como dois proeminentes sinalizadores que agem em conjunto para regular aspectos da plasticidade neuronal em múltiplas regiões cerebrais. Em adição a modulação das funções sinápticas no cérebro adulto, o 5-HT controla importantes funções no desenvolvimento do cérebro. Tem sido relatado que o BDNF estimula o crescimento e a produção do 5-HT nas inervações dos neurônios axônios do córtex cerebral, provavelmente aumentando o número das sinapses 5-HT no córtex cerebral. Desse modo, BDNF e o 5-HT completam-se de forma que o 5-HT estimula a expressão do BDNF, e o BDNF volta a aumentar o crescimento e sobrevivência dos neurônios 5-HT (KOIZUMI et al, 2006).

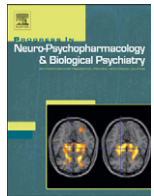
Os estudos têm evidenciado os benefícios da restrição dietética (MATTSON, 2005), além, de relatar o BDNF desempenhando papel no metabolismo da glicose (KOERNER et al, 2005; CARLSON et al, 2007). Entretanto, ainda são desconhecidos os efeitos das variações nas calorias ingeridas na dieta nos níveis de BDNF em humanos (CARLSON et al, 2007).

Dentre as limitações encontradas, em nosso estudo, destaca-se o fato de o desenho do estudo ser transversal, o que não permitiu a coleta dos níveis de BDNF antes do início da dieta. Portanto, nossas perspectivas são de acompanhar este grupo avaliando as mudanças de peso, os níveis de BDNF

além dos dados de atividade física e qualidade nutricional da dieta dos indivíduos que não estão em acompanhamento nutricional.

APÊNDICE





Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia on a hypocaloric diet

Lísia Rejane Guimarães^{a,b}, Felice N. Jacka^c, Clarissa Severino Gama^{a,b,c,d,*}, Michael Berk^{c,e}, Carmen Lúcia Leitão-Azevedo^{a,b}, Martha Guerra Belmonte de Abreu^a, Maria Inês Lobato^{a,b,d}, Ana Cristina Andreazza^{a,d,f}, Keila Maria Ceresér^{a,d,f}, Flávio Kapczinski^{a,d,f}, Paulo Belmonte-de-Abreu^{a,b,d}

^a Psychiatry Post-Graduation Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

^b Schizophrenia Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

^c Department of Clinical and Biomedical Sciences, Barwon Health, University of Melbourne, Geelong, VIC, Australia

^d Laboratório de Psiquiatria Molecular, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

^e Orygen Research Center, Parkville, Australia

^f Bipolar Disorders Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 May 2008

Received in revised form 2 June 2008

Accepted 6 June 2008

Available online 10 June 2008

Keywords:

BDNF

BMI

Hypocaloric diet

Neurotrophins

Schizophrenia

ABSTRACT

Dietary factors influence BDNF in animal studies, but there is no comparable data in clinical populations. We examined the effect of a dietary intervention on BDNF serum levels in 67 DSM-IV schizophrenic outpatients (51 males and 16 females). Two groups were assessed in a cross-sectional study: one on a hypocaloric diet (HD) and the other not on a hypocaloric diet. Weight, height and BMI data were collected concurrently with 5-ml blood sampling of each subject. BDNF levels were measured with a sandwich-ELISA. The blood sample was obtained a minimum of one month after the exposure to dietary intervention. Serum BDNF levels were significantly higher in patients on the HD ($p=0.023$). Additional research examining the interaction among patterns of nutritional food behavior and underlying physiopathology may result in insights upon which evidence-based decisions regarding dietary interventions can be made in people identified with major psychiatric disorders, such as schizophrenia.

© 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

The pathophysiology of schizophrenia (SZ) may involve deregulation in synaptic plasticity, with downstream alterations in neurotrophins (Gratacos et al., 2007). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is the most widely distributed neurotrophin in the central nervous system (CNS) and is regarded as a critically important protein in psychiatric illness (Hashimoto et al., 2004). It promotes neurogenesis, supports the survival of existing neurons by protecting against oxidative stress and plays a central role in synaptic plasticity. Decreased levels of BDNF have been reported in major depression (MDD) (Shimizu et al., 2003), bipolar disorder (BD) and SZ first episode schizophrenia (Palomino et al., 2006), while levels of BDNF are nega-

tively correlated with illness severity in both BD (Cunha et al., 2006) and SZ (Tan et al., 2005). Conversely, increased levels of BDNF have been reported in SZ patients on long-term treatment with antipsychotic medication (Gama et al., 2007).

Recent evidence points to the role of diet in regulating BDNF. Experimental studies in rodents have demonstrated that a high-fat, refined sugar diet, similar in composition to the typical diet of industrialized western nations, significantly reduces BDNF in the hippocampus, with resulting impairments in spatial learning (Molteni et al., 2002). Of additional interest is the fact that reductions in BDNF induced by a high-saturated fat (HF) diet, as well as HF-impaired cognitive function, were subsequently reversed by vitamin E supplementation (Wu et al., 2004a), while dietary omega 3 polyunsaturated fatty acids normalized BDNF levels and counteracted learning disabilities after brain injury (Wu et al., 2004b).

Several lines of evidence also suggest that BDNF contributes to food intake, metabolism and the control of body weight (Lebrun et al., 2006; Zhang et al., 2007). Individuals with schizophrenia are more likely to be obese than unaffected individuals, largely due to the use of antipsychotic medication, which is associated with weight gain, hyperglycemia and dyslipidemia (Leitão-Azevedo et al., 2006). Smoking, poor diet, reduced physical activity and alcohol or drug abuse are also more prevalent in people with schizophrenia, compounding the risk of

Abbreviations: SZ, schizophrenia; BDNF, Brain-derived neurotrophic factor; CNS, central nervous system; MDD, major depression; BD, bipolar disorder; HF, high-saturated fat; CGI, Clinical Global Impression; HD, hypocaloric diet; ND, non-hypocaloric diet; BMI, body mass index; SPSS, Statistical Product and Service Solutions; OD, optical density.

* Corresponding author. Psychiatry Post-Graduation Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Rua Ramiro Barcelos, 2400 - 2° andar, 90035-003, Brazil.

E-mail address: csgama@yahoo.com (C.S. Gama).

metabolic problems (Barnett et al., 2007). Thus, dietary interventions that aim to reduce these risks are now commonly prescribed for patients with SZ.

In animal models, environmental interventions, such as diet, housing and social interactions, have been reported to alter the concentration of BDNF (Koizumi et al., 2006; Strasser et al., 2006), while dietary restriction was associated with behavioral changes and significantly increased 5-HT in the hippocampus of heterozygous BDNF mice (Strasser et al., 2006).

Given the clear role of diet in the modulation of BDNF in animal studies, and the evidence indicating that BDNF is involved in modifying food intake and metabolism, in a cross-sectional study we assessed serum levels of BDNF in SZ patients undertaking a hypocaloric dietary intervention compared to a group receiving treatment as usual.

2. Methods

The study sample comprised of 67 Caucasian outpatients (51 males and 16 females), mean age 35.5 ± 10.7 years, currently participating in the Schizophrenia Program of a major teaching and public hospital in Porto Alegre, Brazil (Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA). All participants had a DSM-IV diagnosis of schizophrenia by the OPCRIT system (Craddock et al., 1996; Azevedo et al., 1999) and a Clinical Global Impression (CGI) (Guy, 1976) score ≤ 3 as assessed by a trained psychiatrist. None had recorded a psychiatric admission within the last five years and all were on stable pharmacotherapy (clozapine = 27, typical antipsychotics = 14, atypical antipsychotics = 19) for at least five years. The mean daily antipsychotic dose (in milligrams of chlorpromazine equivalents) was 400 ± 200 mg. The Ethics Research Committee and Graduation Program of HCPA approved the study protocol. In accordance with the Declaration of Helsinki, all subjects gave written, informed consent prior to participation.

This was a cross-sectional design study where patients were put in two categories: (1) patients on a hypocaloric diet (HD) ($n=25$) for over a month, and (2) patients not undertaking such a diet (ND) ($n=42$).

Participation in the HD was voluntary and self-selected. All individuals had been on the HD for at least a month prior to venipuncture for measurement of BDNF. HD prescription consisted of a caloric restricted diet, a reduction in saturated fat and sugar intake and an

increase in fruit and vegetables consumption. For the females, the caloric intake was between 1600 and 2000 cal/day and for males between 2000 and 2300 cal/day. The patients on the HD had their dietary compliance adherence checked every four weeks on a nutritionist visit. Measurement of weight and, a clinical interview, approaching the diet compliance, were performed on each visit. Each subject had 5-ml blood samples collected by venipuncture without anticoagulants. Serum was obtained by centrifugation at $3000 \times g$ for 5 min and kept frozen at -70 °C for up to 6 months, until the assay. A nutritionist performed measurements of weight and height, and calculated body mass index coefficient (BMI; weight in kilos/high² in meters) at the time of venipuncture in both groups (HD and ND).

2.1. Determination of serum BDNF levels

BDNF serum levels were measured with sandwich-ELISA, using a commercial kit according to the manufacturer's instructions (Chemicon, USA). Briefly, microtiter plates (96-well, flat-bottomed) were coated for 24 h with the samples, diluted 1:2 in sample dilutants, with a standard curve ranging from 7.8 to 500 pg of BDNF. Plates were then washed four times with a wash buffer. Monoclonal anti-BDNF rabbit antibody was then added (diluted 1:1000 with sample dilutants) and incubated for 3 h at room temperature. After washing, a second incubation with anti-rabbit antibody peroxidase, conjugated (diluted 1:1000) for 1 h at room temperature, was carried out. After addition of streptavidin-enzyme, substrate and stop solution, the amount of BDNF was determined (absorbance set at 450 nm). The standard curve demonstrated a direct relationship between Optical Density (OD) and BDNF concentration. Total protein was measured by Lowry's method using bovine serum albumin as a standard.

2.2. Statistical analysis

Analysis was performed by using Statistical Product and Service Solutions 11.0 Version (SPSS). Data were presented as mean \pm SD and p values <0.05 were considered significant. Continuous variables (age, length of diet, duration of disease and dose of neuroleptics and weight) were described through mean and standard deviation (symmetrical distribution) or median and interquartile range (asymmetrical distribution). Categorical variables (gender, type of medication and BMI)

Table 1
Sample characteristics

	Total sample	Diet prescription		<i>p</i>
	(<i>n</i> =67)	Yes (<i>n</i> =25)	No (<i>n</i> =42)	
Mean age (SD), years	35.5 (10.7)	35.6 (8.9)	34.7 (11.8)	0.742*
Gender (M/F)	51/16	19/6	32/10	1.000**
Tobacco use (yes/no)	49/18	15/10	27/15	0.726**
Years at school (SD)	8.73 (2.29)	9.00 (2.42)	8.57 (2.23)	0.464*
Weight mean (SD), (kg)		86.4 (15.0)	76.6 (15.8)	0.033*
Height mean (SD), (m)	1.72 (0.1)	1.72 (0.08)	1.72 (0.11)	0.961*
BMI mean (SD), (kg/m ²)	30.2 (3.5)	29.2 (3.8)	26.3 (4.8)	0.015*
Antipsychotic use ^a , <i>n</i> (%)				
Typical	14 (23.3)	5 (20.0)	9 (25.7)	0.791**
Atypical	19 (31.7)	9 (36.0)	10 (28.6)	
Clozapine	27 (45.0)	11 (44.0)	16 (45.7)	
Median antipsychotic daily dose****	400 (300–700) ^b	400 (250–775) ^b	500 (310–700) ^b	0.701***
Median illness duration****, years	14 (10–22)	16 (10–22)	13.5 (9.5–21.3)	0.587***
Median diet duration****, months	17 (11.5–26.0)	17 (11.5–26.0)	–	–
Median BDNF serum levels****	0.91 (0.65–1.31)	1.04 (0.74–2.45)	0.86 (0.61–1.14)	0.023***

^a Missing data: 7 (10.4%).

^b In mg of chlorpromazine equivalents.

* Student's *t*-test to independent sample.

** Pearson's chi-square test.

*** Mann-Whitney test.

**** 25th percentile–75th percentile.

Table 2
Multiple linear regression analysis

	Angular coefficient (b)	CI 95%	Beta	p
BMI (kg/m ²)	0.03	-0.01–0.06	0.201	0.118
Antipsychotic daily dose, mg ^a	0.31	0.04–0.58	0.272	0.028
HD prescription (1 = yes, 0 = no)	0.45	0.12–0.78	0.343	0.009

^a For model use, logarithmic transformation was performed.

were described through absolute and relative frequencies. Due to the non-parametric distribution of BDNF levels, non-parametric tests were applied. In order to compare BDNF levels between patients on a diet and not on a diet, the Mann–Whitney test was applied. In order to compare BDNF levels according to type of medication, the Kruskal–Wallis test was used. To verify correlations between serum BDNF levels and age, BMI, antipsychotic daily dose, illness duration and diet duration, Spearman's rank correlation coefficient was used. To assess possible confounding with BDNF levels as the outcome variable, multiple linear regression was used. For this analysis, BDNF levels underwent logarithmic transformation. The requirement for a variable to be assessed by the multiple linear regression model was a *p* value < or = 0.20 in the bi-variate analysis. The variables included were BMI, antipsychotic dose and diet prescription.

3. Results

The subjects' clinical characteristics at time of blood assessment are summarized in Table 1. Our study shows that there was a statistically significant difference between BDNF levels in patients from groups HD and ND, with higher levels in the HD group (*p*=0.023) (Table 1). Serum BDNF levels were not correlated to age (*r*=0.091; *p*=0.464), illness duration (*r*=0.057; *p*=0.662) and diet duration (*r*=0.326; *p*=0.150). There was a positive statistically significant association between BMI and BDNF levels (*r*=0.311; *p*=0.016) and a correlation trend between daily antipsychotic dose, in mg of chropromazine equivalents, and serum BDNF levels (*r*=0.216; *p*=0.098). However, after multiple linear regression analysis, BMI did not remain associated to serum BDNF levels (*p*=0.118). The variables that remained associated to serum BDNF levels were daily antipsychotic dose, in mg of chropromazine equivalents (*p*=0.028), and diet prescription (*p*=0.009) (Table 2). Diet was shown as the variable with the highest Beta explanatory power (0.343).

4. Discussion

To our knowledge, this is the first report of increased BDNF serum levels in patients with SZ who were prescribed a HD. Higher BDNF levels were found in patients with higher antipsychotic daily doses, which is in line with both the known property of atypicals to increase BDNF, and the literature demonstrating higher BDNF levels in chronically medicated SZ patients (Gama et al., 2007).

We found a positive correlation between BMI and BDNF serum levels. However, after multiple linear regression analysis, BMI did not remain associated to serum BDNF levels. Other authors found this correlation in patients with eating disorders (Nakazato et al., 2003), not undertaken a HD prescription and, possible confounding variables with BDNF levels as the outcome variable were not assessed. Zhang et al. (2007) reported a negative correlation between BDNF levels and BMI gain in SZ females. This result may support our cross-sectional finding of increased serum BDNF levels in SZ patients on a HD.

Our findings suggest that a calorie-reduced diet that included beneficial changes in types of food consumed as well as quantity may modify important markers of brain plasticity. These results may have additional relevance for psychiatric illnesses other than SZ as BDNF is clearly implicated in the pathophysiology of MDD and BD (Shimizu et al., 2003; Palomino et al., 2006) in addition to SZ.

These data also support the growing body of evidence in animal models regarding the modulating effects of diet on BDNF (Molteni et al., 2002; Wu et al., 2004a,b). Recent experimental studies have reported that a HF diet leads to increases in free radicals (Wu et al., 2004a), as well as a reduction in BDNF-mRNA and BDNF protein levels (Wu et al., 2004a) and decreases in hippocampal neurogenesis in male rats (Lindqvist et al., 2006). HF diets are also associated with increased apoptosis in the hippocampus, increased oxidative stress and cognitive impairment in animal models of insulin resistance (Delbosc et al., 2005). Oxidative stress is implicated in the pathophysiology of SZ (Gama et al., 2006, 2008; Ng et al., 2008). In mammals, calorie-restriction results in reduced oxidative damage to proteins, lipids and DNA (Sohal and Weindruch, 1996), while results of a recent six-month dietary intervention in humans indicated that a calorie-restricted diet significantly reduced oxidative stress, in addition to improving metabolic parameters, in overweight adults (Heilbronn et al., 2006). Moreover, there are data to suggest that the damaging effects of HF diets on synaptic function and cognition may be mediated by oxidative stress (Wu et al., 2004a). These data suggest an interaction between oxidative processes and synaptic plasticity that may underpin the effects of calorie-restriction and dietary improvement on BDNF levels.

A limitation of this study is its cross-sectional design, which precludes identification of definitive causal relationships, particularly as we did not have an assessment of BDNF levels prior to the dietary interventions. We intend to follow-up this study sample prospectively, in order to assess weight and BDNF changes during the course of the illness and the effect of diet prescription on BDNF levels over time. We also failed to include other parameters, such as dietary habits in the group without diet prescription, smoking and physical activity, and statistical adjustment for these factors will be considered in subsequent analyses. Nevertheless, this is the first report detailing a possible effect of dietary changes on BDNF levels in humans and is of interest given the importance of BDNF in psychiatric illness.

To date, psychiatry has focused on treatment of established disorders over an examination of the role of modifiable risk factors, such as diet, in the etiology and treatment of psychiatric illnesses. However, there is an emerging understanding that many forms of psychopathology do not occur only in the brain, but are strongly influenced by whole body systems. Diet and nutrition potently modulate the immune and endocrine systems and influence gene expression, biochemistry and aging processes (Jacka and Berk, 2007).

5. Conclusion

This study suggests that diet may influence BDNF levels in SZ and, thus, may have the potential to influence the course and clinical outcomes of psychiatric illness. Additional research examining the interaction among patterns of nutritional food behavior with underlying physiopathology may result in insights upon which evidence-based decisions regarding dietary interventions can be made in people identified with major psychiatric disorders, such as SZ.

Acknowledgements

Clarissa Severino Gama is funded by CNPq (PDE #200310/2007-0), Brazil; and Endeavour Awards Programme (#539/2008), Australia.

References

- Azevedo MH, Soares MJ, Coelho I, Dourado A, Valente J, Macedo A, et al. Using consensus OPCRIT diagnoses – an efficient procedure for best-estimate lifetime diagnoses. *Br J Psychiatry* 1999;175:154–7.
- Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, Farooqi A, Gadsby R, Heald A, et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *J Psychopharmacol* 2007;21(4):357–73.
- Craddock M, Asherson P, Owen MJ, Williams J, McGuffin P, Farmer AE. Concurrent validity of the OPCRIT diagnostic system – comparison of OPCRIT diagnoses with consensus best-estimate lifetime diagnoses. *Br J Psychiatry* 1996;169(1):58–63.

- Cunha AB, Frey BN, Andrezza AC, Goi JD, Rosa AR, Goncalves CA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett* 2006;398(3):215–9.
- Delbosc S, Paizanis E, Magous R, Araiz C, Dimo T, Cristol JP, et al. Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance, the fructose-fed rat. *Atherosclerosis* 2005;179(1):43–9.
- Gama CS, Salvador M, Andrezza AC, Kapczinski F, Silva Belmonte-de-Abreu P. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia: a study of patients treated with haloperidol or clozapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(3):512–5.
- Gama CS, Andrezza AC, Kunz M, Berk M, Belmonte-de-Abreu PS, Kapczinski F. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2007;420(1):45–8.
- Gama CS, Salvador M, Andrezza AC, Lobato MI, Berk M, Kapczinski F, et al. Elevated serum thiobarbituric acid reactive substances in clinically symptomatic schizophrenic males. *Neurosci Lett* 2008;433:270–3.
- Gratacos M, Gonzalez JR, Mercader JM, Cid RD, Urretavizcaya M, Estivill X. Brain-derived neurotrophic factor val66met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007;61(7):911–22.
- Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology US Department of Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976. p. 218–22.
- Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Rev* 2004;45(2):104–14.
- Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, DeLany JP, Larson-Meyer DE, Rood J, et al, Pennington CALERIE Team. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *Jama* 2006;295(13):1539–48.
- Jacka FN, Berk M. Food for thought. *Acta Neuropsychiatr* 2007;19(5):321–3.
- Koizumi H, Hashimoto K, Iyo M. Dietary restriction changes behaviours in brain-derived neurotrophic factor heterozygous mice: role of serotonergic system. *Eur J Neurosci* 2006;24(8):2335–44.
- Lebrun B, Bariohay B, Moysse E, Jean A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: a minireview. *Auto Neurosci* 2006;126–127:30–8.
- Leitão-Azevedo CL, Guimarães LR, Abreu MGB, Gama CS, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu PS. Increased dyslipidemia in schizophrenic outpatients using new generation antipsychotics. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28(4):301–4.
- Lindqvist A, Mohapel P, Bouter B, Frielingsdorf H, Pizzo D, Brundin P, et al. High-fat diet impairs hippocampal neurogenesis in male rats. *Eur J Neurol* 2006;13(12):1385–8.
- Molteni R, Barnard RJ, Ying Z, Roberts CK, Gomez-Pinilla F. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience* 2002;112(4):803–14.
- Nakazato M, Hashimoto K, Shimizu E, Kumakiri C, Koizumi H, Okamura N, et al. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with eating disorders. *Biol Psychiatry* 2003;54(4):485–90.
- Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;21:1–26.
- Palomino A, Vallejo-Illarramendi A, Gonzalez-Pinto A, Aldama A, Gonzalez-Gomez C, Mosquera F, et al. Decreased levels of plasma BDNF in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients. *Schizophr. Res* 2006;86(1–3):321–2.
- Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003;54(1):70–5.
- Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science* 1996;273(5271):59–63.
- Strasser A, Skalicky M, Hansalik M, Viidik A. The impact of environment in comparison with moderate physical exercise and dietary restriction on BDNF in the cerebral parieto-temporal cortex of aged Sprague-Dawley rats. *Gerontology* 2006;52(6):377–81.
- Tan YL, Zhou DF, Cao LY, Zou YZ, Zhang XY. Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. *Neurosci Lett* 2005;382(1–2):27–32.
- Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. The interplay between oxidative stress and brain-derived neurotrophic factor modulates the outcome of a saturated fat diet on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* 2004a;19(7):1699–707.
- Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Dietary omega-3 fatty acids normalize BDNF levels, reduce oxidative damage, and counteract learning disability after traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma* 2004b;21(10):1457–67.
- Zhang XY, Tan YL, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y, Haile CN, Kosten TA, Kosten TR. Serum BDNF levels and weight gain in schizophrenic patients on long-term treatment with antipsychotics. *J Psych Res* 2007;41(12):997–1004.

APÊNDICE B- Ficha da Nutrição

PRODESQ-HCPA Nutrição ANAMNESE ALIMENTAR

1. Dados de Identificação

Nome: _____ Nº Prontuário: _____
 Data 1ª consulta: _____
 Data de nascimento: _____ Idade: _____ Sexo: () M () F
 Raça (cor da pele): _____ Filhos: () não () sim Quantos? _____
 Profissão: _____ Escolaridade: _____
 Estado Civil: () solteiro () casado () divorciado () viúvo
 Endereço: _____ CEP: _____
 Telefones: _____ e-mail: _____
 Nome do acompanhante ou responsável: _____

3. Dados Clínicos

Motivo da consulta: _____
 Última consulta médica: motivo _____ mês: _____
 Já teve acompanhamento nutricional: () não () sim, por quanto tempo? _____
 Patologias do paciente: () DM Tipo I () DM tipo II () HAS () Dislipidemia
 () obesidade () pneumopatia () cardiopatia () hepatopatia () HIV/AIDS
 () anemia () SM () osteoporose Outras: _____
 História familiar: () DM () HAS () Dislipidemia () obesidade
 Outras: _____
 Tabagista: () não () sim, quantos cig./dia? _____ tempo: _____
 Hábito urinário: () normal () alterado: _____
 Hábito intestinal: () normal () constipado () diarreia
 Náuseas/vômitos: () não () sim obs: _____
 Medicações atuais: _____
 Dose da medicação: _____ Tempo de uso: _____
 Início da doença: _____
 Início das medicações e quais? _____
 Diagnóstico do OPCRIT: _____ DSM-IV: _____
 OBS: _____

2. Avaliação Antropométrica

PA: _____ Kg PU: _____ Kg PI: _____ Kg
 Altura: _____ cm IMC: _____ Kg/m²
 CC: _____ cm CQ: _____ cm % gordura: _____
 Relação Cintura/quadril: _____
 Alteração de peso: () não () sim () ganho () perda Qto? _____ Tempo: _____
 Classificação: () desnutrido () eutrófico () sobrepeso () obesidade I
 () obesidade II () obesidade III

Data						
Peso						
Altura						
IMC						
CC						
CQ						
%gordura						

4. Atividade física

() não () sim, Qual o tipo? _____ Frequência: _____ Horário: _____
 Tempo: _____

5. Inquérito dietético

Quantidade de líquidos/dia? _____ tipo: () água () leite () chá
 () café () refrigerantes () sucos naturais () sucos artificiais
 Usa açúcar: () não () sim, quanto? _____
 Usa adoçante dietético: () não () sim, quantas gotas? _____
 Consumo de bebida alcoólica: () não () sim, frequência: _____
 Tipo: () vinho () cerveja () whisky () outros _____ Doses: _____
 Consumo de sal: () não () sim, quanto? _____
 Consumo de frituras: () não () raramente () freqüentemente () diariamente
 Tipo de preparações: _____
 Consumo de doces: () não () raramente () freqüentemente () diariamente
 Tipo de preparações: _____
 Alergia, Intolerância ou aversões alimentares () não () sim, a que? _____
 - carnes: _____
 - cereais, pães, massas, etc... _____
 - frutas: _____
 - laticínios: _____
 - leguminosas: _____
 - verduras/legumes _____
 Utiliza suplementação alimentar: () não () sim, qual? _____
 Consome algum alimento entre as refeições: () não () sim, quais? _____
 Quem prepara as refeições: () mãe () empregada () paciente () outros: _____
 Horário do sono: dorme _____ acorda _____
 Acorda para comer a noite: () não () sim, o que? _____
 Dorme durante o dia: () não () sim

6. Recordatório Alimentar de 24h

Refeição	Local/ Hora	Quantidade de alimentos ingeridos
Desjejum		
Colação		
Almoço		
Lanche		
Jantar		
Ceia		

7. Cálculo do VET:**9. Dieta Prescrita:**

10. Exames Laboratoriais:

Data					
Colesterol Total					
HDL					
LDL					
Triglicédeos					
Glicose					
TSH					
T4L					
Prolactina total					
Cortisol					
Estradiol					
Testosterona total					

ANEXO



ANEXO A- Termo de Consentimento Informado para Pacientes

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA PACIENTES

Número do estudo:

Nome do sujeito:

Data de nascimento:

Cód. de identidade do sujeito:

Médico supervisor:

Informações sobre o estudo ao paciente

Esta folha informativa tem o objetivo de fornecer a informação mínima para quem considerar participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar, e se necessário, ampliar as informações nela contidas.

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter. Em caso de qualquer dúvida quanto ao estudo, o que ele envolve e sobre os seus direitos, você deverá contatar a Dra Clarissa Severino Gama pelo telefone (051) 21018294.

Qual é o objetivo da pesquisa?

Com este estudo buscamos identificar se há relação entre a esquizofrenia e a quantidade de uma proteína neuronal, ou seja, uma substância feita de proteína que vem das células do cérebro, chamada BDNF. Para isto será retirado sangue do Sr./Sra. e este material será analisado. Caso haja esta relação, esta proteína poderá ser útil para ajudar no entendimento e tratamento da esquizofrenia. Os resultados destas dosagens não indicam se a pessoa tem ou não tem esquizofrenia

Quais são os riscos em participar?

O único risco a que o paciente será submetido é o da punção venosa, que é um procedimento corriqueiro e de baixíssimo risco. Os riscos da punção venosa são um mal-estar passageiro ou mancha roxa no local da coleta de sangue. Serão retirados 5 ml de sangue, o que não compromete a saúde do paciente. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável por profissionais da área de saúde com competência técnica para tal. Não será feita nenhuma alteração na medicação em uso pelo paciente.

Itens importantes

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento a ser feito.

O que eu ganho com este estudo?

Sua colaboração neste estudo visa aumentar o conhecimento científico sobre a esquizofrenia. Em curto e médio prazos não há ganho específico pelo paciente ao participar deste estudo.

Quais são os meus direitos?

Os pesquisadores do Serviço de Psiquiatria e os representantes da Comissão de Ética do HCPA podem necessitar examinar os seus registros a fim de verificar as informações para o objetivo deste estudo. No entanto, os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente.

Os resultados deste estudo poderão ser publicados em um jornal científico ou submetido à autoridade de medicamento competente, mas você não será identificado por nome.

Sua participação neste estudo é voluntária, de forma que caso você decida não participar, isso não afetará o tratamento normal ao qual você tem direito.

DECLARAÇÃO:

Eu,declaro que:

1. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.
2. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O médico me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.
3. Informei o médico sobre medicamentos que estou tomando.
4. Concordo em cooperar inteiramente com o médico supervisor.
5. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura.
6. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente.
7. Estou ciente de que não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, os resultados que possam surgir neste estudo.

Assinatura do Paciente

Ass: _____

Data:

Assinatura do Pesquisador Responsável:

Ass: _____

Data:

Assinatura do Familiar Responsável pelo Paciente

Ass: _____

Data:

G963a Guimarães, Lísia Rejane

Associação entre dieta e níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia atendidos no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Lísia Rejane Guimarães ; orient. Paulo Silva Belmonte de Abreu ; co-orient. Clarissa Severino Gama. – 2008.

61 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Esquizofrenia 2. Fatores de crescimento neural 3. Estudos transversais 4. Fator neurotrófico derivado do encéfalo 5. Dieta com restrição de gorduras 6. Sacarose na dieta I. Abreu, Paulo Silva Belmonte de II. Gama, Clarissa Severino III. Título.

NLM: WM 203

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)