

Hiperfagia e Doença de Alzheimer

Hyperphagia and Alzheimer's Disease

Marcela Rodrigues Moreira Guimarães¹, Lucia Marques Alves Vianna²

RESUMO

Introdução. O fenômeno do envelhecimento populacional tem sido observado em todo o mundo. Neste contexto, está inserida a doença de Alzheimer, que é uma desordem neurodegenerativa progressiva caracterizada por um progressivo declínio da função cognitiva. Comportamentos neuropsicológicos e não cognitivos ocorrem com frequência em pacientes idosos com a doença de Alzheimer. Dentre esses comportamentos, várias formas de distúrbios alimentares, incluindo a hiperfagia vem sendo reportado nos estudos. Portanto, esse trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sobre os possíveis mecanismos responsáveis por essa mudança comportamental. **Método.** Foi realizada uma revisão de literatura, através de pesquisas bibliográficas na literatura, utilizando as bases eletrônicas no Lilacs[®] e Medline[®] via Pubmed[®] para buscar artigos de revistas e jornais científicos indexados, na língua inglesa, que fossem referentes ao assunto. Para tal finalidade, utilizaram-se as palavras da língua inglesa: "Alzheimer's disease", "Hyperphagia", "Behavioral disturbance", "Dementia". **Conclusão.** Nessa revisão, podemos verificar que mudanças no comportamento alimentar são comuns em pacientes com Alzheimer, mas que o mecanismo exato para tal modificação ainda não está claro.

Unitermos. Doença de Alzheimer, Demência, Hiperfagia.

Citação. Guimarães MRM, Vianna LMA. Hiperfagia e Doença de Alzheimer.

ABSTRACT

Introduction. The phenomenon of population aging has been observed worldwide. In this context it is included Alzheimer's disease, which is a progressive neurodegenerative disorder characterized by a progressive decline in cognitive function. Behavior and neuropsychological disturbance occur frequently in elderly patients with Alzheimer's disease. Among them, various forms of eating disorders, including hyperphagia has been reported in studies. **Method.** We performed a literature review by bibliographic searches, by seeking article from magazines and scientific journals from Lilacs[®] and Medline[®] via Pubmed[®]. For this purpose, we used the English key words: "Alzheimer's disease", "hyperphagia", "Behavioral disturbance", "Dementia". **Conclusion.** In this review, we find that changes in eating behavior are common in patients with Alzheimer's, but the exact mechanism for such modification is not clear.

Keywords. Alzheimer's disease, Dementia, Hyperphagia.

Citation. Guimarães MRM, Vianna LMA. Hyperphagia and Alzheimer's Disease.

Trabalho realizado na Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

1. Nutricionista, Doutoranda do Curso de Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO – Bolsista Reuni. Membro do Laboratório de Investigação em Nutrição e Doenças-Degenerativas (LINDCD). Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

2. Prof. Associado, PhD – Responsável pelo Laboratório de Investigação em Nutrição e Doenças Crônico-Degenerativas (LINDCD) Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Endereço para correspondência:

Lucia Marques Alves Vianna
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
Laboratório de Investigação em Nutrição e
Doenças Crônico-Degenerativas
Rua Xavier Sigaud, 290 – Térreo-Urca
Tel.: +55 21 2542 7449
CEP 22290-180, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.
E-mail: lindcd@ig.com.br

Revisão

Recebido em: 19/04/12

Aceito em: 23/01/13

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

O fenômeno do envelhecimento populacional tem sido observado em todo o mundo. É um processo global observado, primeiramente, nos países desenvolvidos e que durante as últimas décadas tem ocorrido também nos países em desenvolvimento¹. No Brasil não tem sido diferente. O perfil demográfico do brasileiro tem mudado, principalmente durante as últimas décadas, havendo uma transição demográfica da população brasileira influenciada pela queda na mortalidade, na década de 1940, e a queda da fecundidade a partir de 1960, sendo este o fator realmente decisivo para a ampliação da população mais idosa².

Neste contexto, está inserida a doença de Alzheimer, que é uma desordem neurodegenerativa progressiva caracterizada por um progressivo declínio da função cognitiva. Essa condição clínica de demência foi primariamente descrita por Alois Alzheimer em 1907, e desde então, a incidência da doença vem crescendo exponencialmente. Vem sendo estimado que a incidência da doença de Alzheimer pode quadruplicar até o ano de 2050³.

A doença de Alzheimer é caracterizada patologicamente pelo depósito de substâncias beta-amilóides no espaço extracelular e nas vasculaturas cerebrais, assim como o depósito intracelular de proteína tau⁴.

A “hipótese da cascata amilóide” é o modelo mais popular da patogênese da doença, no qual a maior parte dos casos autossômicos dominantes familiar são causados por mutações na proteína precursora amilóide (APP), na presinolina 1 ou na presinolina 2, o que acarreta no aumento da geração do peptídeo beta-amilóide (A β). Portanto, a maioria dos casos da doença é esporádica e a causa ainda é desconhecida. Assim, existem fatores de risco para a doença, incluindo a genética, como o genotipo da alipoproteína E, assim como outros fatores, incluindo a dieta, riscos cardiovasculares, atividade física e intelectual, além de fatores ambientais³.

Consequentemente, comportamentos neuropsicológicos e não cognitivos ocorrem com frequência em pacientes idosos com a doença de Alzheimer, o que acarreta na maioria das vezes as principais causas de desintendi-

mentos com os cuidadores⁵⁻⁸. Dentre esses comportamentos, várias formas de distúrbios alimentares, incluindo a hiperfagia (excesso de alimentação) vem sendo reportado nos estudos científicos entre 10 a 36% dos pacientes que apresentam a doença⁹⁻¹². Sem a intervenção dos cuidadores, os pacientes com Alzheimer que desenvolvem hiperfagia vão continuar se alimentando até desenvolverem distúrbios clínicos consequentes do ganho de peso, o que pode contribuir para um aumento considerável da morbidade da doença⁹.

Pouco se sabe a respeito do mecanismo patogênico por trás desse distúrbio alimentar na doença de Alzheimer. Portanto, esse trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sobre os possíveis mecanismos responsáveis por essa mudança comportamental.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão de literatura, através de pesquisas bibliográficas na literatura, utilizando as bases eletrônicas no Lilacs[®] e Medline[®] via Pubmed[®] para buscar artigos de revistas e jornais científicos indexados, na língua inglesa, que fossem referentes ao assunto. Para tal finalidade, utilizaram-se as palavras da língua inglesa: “Alzheimer’s disease”, “Hyperphagia”, “Behavioral disturbance”, “Dementia”. Como os artigos encontrados foram muito escassos, não foram utilizados critérios de exclusão, assim como não foi selecionado um período de busca. Posteriormente, os trabalhos encontrados foram tabelados (Quadro 1).

RESULTADOS

Na literatura científica recente existem poucos trabalhos que exploram os distúrbios alimentares, entre eles a hiperfagia, relatados em alguns pacientes com a doença de Alzheimer. Assim, houve a necessidade de se buscar no passado alguns trabalhos que realizaram pesquisa nessa área.

Pesquisadores verificaram que do total dos pacientes com Alzheimer, 23% apresentaram ingestão alimentar aumentada⁹. Similarmente, autores de outro estudo, reportaram que 10% dos indivíduos com Alzheimer apre-

Quadro 1
Estudos sobre hiperfagia e Doença de Alzheimer

Referências	Tipo de Estudo	Participantes	Resultados
Kenne & Hope, 1998 ⁹	Observacional	99 pacientes com a Doença de Alzheimer.	Do total dos pacientes com Alzheimer, 23% apresentaram ingestão alimentar aumentada.
Morris et al, 1989 ¹⁰	Observacional	33 pacientes com Alzheimer.	Preferência alimentar por alimentos doces em 24% dos indivíduos.
Hwang, 1997 ¹¹	Observacional	75 pacientes tailandeses com a Doença de Alzheimer.	A hiperfagia nesse estudo foi observada em 36% dos pacientes.
Hope & Allman, 1991 ¹³	Observacional	85 indivíduos com a Doença de Alzheimer	35% apresentaram hiperfagia em algum estágio durante a doença e 54% dos indivíduos estavam com hábito de comer mais alimentos doces quando comparado com a ingestão antes de adquirirem a doença.
Burns et al, 1990 ¹⁴	Observacional	178 pacientes com Alzheimer.	10% dos indivíduos com Alzheimer apresentaram compulsão alimentar.
Teri et al, 1989 ¹⁵	Observacional	56 indivíduos com Alzheimer.	Compulsão alimentar e modificação na escolha dos alimentos em 20% dos pacientes com Alzheimer.
Keene & Hope, 1997 ¹⁶	Observacional	54 pacientes: 26 com Doença de Alzheimer e que reportaram hiperfagia (grupo A); 14 com Alzheimer sem reportar hiperfagia (grupo B) e 14 pacientes sem a doença (grupo C).	18 dos 26 indivíduos com Alzheimer que reportaram hiperfagia, realmente apresentaram um aumento na ingestão alimentar comparados com o grupo com Alzheimer sem hiperfagia e com o grupo controle.
Ikedo, 2002 ¹⁷	Observacional	43 indivíduos com Alzheimer.	9% dos pacientes com a doença de Alzheimer apresentavam hiperfagia e 12% apresentavam uma preferência por alimentos doces.
Keene & Hope, 1997 ¹⁸	Observacional	63 pacientes: 17 com a Doença de Alzheimer e que reportaram hiperfagia; 14 pacientes com Alzheimer sem reportar hiperfagia; 18 pacientes sem a doença com idade menor que 50 anos e 14 pacientes sem a doença com idade maior que 50 anos.	A proporção da ingestão de proteína foi menor em pacientes com demência quando comparados com os pacientes sem a doença e com idade acima dos 50 anos e essa proporção foi ainda menor quando comparados os pacientes com Alzheimer e hiperfagia e o controle acima dos 50 anos. A proporção de ingestão de alimentos doces foi maior nos pacientes com Alzheimer e hiperfagia.
Mungas et al, 1990 ¹⁹	Observacional	31 indivíduos com a Doença de Alzheimer.	Necessidade de restringir a ingestão de alimentos doces em até 51% dos indivíduos com Alzheimer.
Bhagavati, 2008 ²⁰	Relato de caso	Paciente do sexo masculino, 84 anos de idade, com a Doença de Alzheimer.	A hiperfagia do paciente foi observada diretamente, no qual o paciente após alguns minutos de ter completado uma refeição de aproximadamente 1800 calorias relatou que queria comer novamente. A família do paciente notou um aumento na ingestão alimentar durante as refeições e entre os intervalos das mesmas, além de também ter notado que o paciente acordava durante a noite para se alimentar.

sentaram compulsão alimentar¹⁴, assim como autores de outro trabalho reportaram compulsão alimentar e modificação na escolha dos alimentos em algum momento durante a doença em 20% dos pacientes com Alzheimer¹³.

Em 1997, pesquisadores realizaram um estudo ob-

servacional para a verificação de hiperfagia em pacientes com Alzheimer¹⁷. A partir daí, os autores selecionaram 3 grupos: Grupo A composto por indivíduos com a doença de Alzheimer e que apresentavam hiperfagia segundo os cuidadores; Grupo B composto de indivíduos com a do-

ença mas sem apresentar hiperfagia e Grupo C composto por idosos sem a doença de Alzheimer. Os indivíduos foram observados durante a realização de um teste que verificava o comportamento dos grupos durante determinadas refeições específicas. Assim, 18 dos 26 indivíduos com Alzheimer que reportaram hiperfagia, realmente apresentaram um aumento na ingestão alimentar comparados com o grupo com Alzheimer sem hiperfagia e com o grupo controle.

Em 2002, pesquisadores ingleses, ao estudarem mudanças no apetite, preferências alimentares e hábitos alimentares em pacientes com demência, verificaram que apenas 9% dos pacientes com a doença de Alzheimer apresentavam hiperfagia e 12% apresentavam um preferência por alimentos doces¹⁹.

Na Tailândia, em 1997, verificou-se a presença de uma maior frequência de distúrbios comportamentais em seu estudo do que nos outros. A hiperfagia nesse estudo foi observada em 36% dos pacientes¹¹.

Além da hiperfagia observada em alguns indivíduos com Alzheimer, pesquisas apontam modificação no que se refere a escolha alimentar, no qual os alimentos doces vem sendo a preferência. A proporção de ingestão de alimentos doces era maior no grupo de pacientes com a doença de Alzheimer com hiperfagia quando comparada com o grupo de pacientes com Alzheimer sem hiperfagia e com o grupo controle. Adicionalmente, a proporção de ingestão de alimentos ricos em proteínas era menor no grupo de pacientes com Alzheimer com hiperfagia quando comparada com os demais grupos¹⁸.

Estudiosos relataram, através de um breve questionário, via telefone, que os cuidadores informaram que precisavam restringir a ingestão de alimentos doces em até 51% dos indivíduos com Alzheimer¹⁵.

Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos, no qual pesquisadores estudaram o comportamento alimentar em um grupo de 33 indivíduos com Alzheimer e encontraram uma preferência alimentar por alimentos doces em 24% dos indivíduos¹⁶. Em outro trabalho, em um grupo de 85 indivíduos, 35% apresentaram hiperfagia em algum estágio durante a doença e 54% dos indivíduos estavam com hábito de comer mais alimentos doces quando comparado com a ingestão antes de adquirirem a doença¹⁶.

Em 2008, através de um relato de caso, o autor apresentou um indivíduo de 84 anos do sexo masculino, diagnosticado com a doença de Alzheimer há 4 anos. A hiperfagia do paciente foi observada diretamente, no qual o paciente após alguns minutos de ter completado uma refeição de aproximadamente 1800 calorias relatou que queria comer novamente. O paciente informou que não estava se sentindo satisfeito e por isso queria ingerir mais comida. A família do paciente notou um aumento na ingestão alimentar durante as refeições e entre os intervalos das mesmas, além de também ter observado que o paciente acordava durante a noite para se alimentar²⁰.

DISCUSSÃO

Como observado nos estudos, a hiperfagia pode ser um distúrbio comportamental frequente em alguns pacientes com a doença de Alzheimer. No estudo da Tailândia em 1997, o número superior de casos pode ser explicado por três fatores segundo os autores: tempo maior de verificação dos distúrbios; inclusão de pacientes de apenas uma unidade de geriopsiquiatria, enquanto os outros estudos utilizaram pacientes de várias unidades e, finalizando, os pacientes que foram incluídos nesse estudo apresentavam um grau mais avançado da doença segundo o score do exame mini mental, assim o comprometimento cognitivo dos pacientes era maior¹¹.

Além da hiperfagia, houve a verificação que a diferença percentual da ingestão de alimentos doces no grupo de indivíduos com Alzheimer e relatos de hiperfagia foi significativamente maior do que no grupo de indivíduos idosos sem a doença (controle), sendo de 34,8% vs. 16%, respectivamente¹⁶.

Um possível mecanismo para explicar essa mudança no hábito alimentar pode ser devido à diferença nos níveis cerebrais de 5-hidroxitriptofano (5-HT). Níveis cerebrais de 5-HT geralmente são reduzidos na doença de Alzheimer, mas podem existir variações individuais²¹.

Sensação de saciedade tardia, preferência por alimentos doces e escolha de alimentos com alta quantidade de açúcar e gordura, juntamente com uma redução na ingestão de proteína são compatíveis com uma redução de 5-HT²².

O decréscimo de 5-HT cerebral também pode provocar hiperfagia²³. Indivíduos com bulimia nervosa

sa apresentam distúrbios na função de 5-HT cerebral²⁴. Outros estudiosos também relataram que a redução de níveis cerebrais de 5-HT é associada com o aumento de ingestão de alimentos doces e carboidratos na doença de Alzheimer²⁵.

Assim, se a ingestão de carboidratos está aumentada na situação em que os níveis cerebrais de 5-HT estão baixos e conseqüentemente a dieta afeta os níveis de 5-HT, nos indivíduos com demência, a redução de 5-HT pode influenciar na dieta dos mesmos, sendo possível que no grupo com hiperfagia, os níveis de 5-HT cerebral ainda continuem baixos¹⁸.

Então, a redução de 5-HT pode ter efeitos diretos na via de controle alimentar, assim, baixo 5-HT pode desencadear hiperfagia, contribuindo com a relação entre hiperfagia e baixa ingestão de proteína. A baixa ingestão de proteína e o aumento da ingestão de doces e carboidratos pode aumentar a produção cerebral de 5-HT, aliviando os sintomas desconfortantes, como mau humor e irritabilidade, causados pela baixa de 5-HT, explicando o fato de alguns indivíduos com Alzheimer desenvolverem a hiperfagia¹⁸.

Outro fato interessante que vem sendo demonstrado é a persistente alteração neocortical nos receptores serotoninérgicos 5-HT1a e 5-HT2a em pacientes com bulimia e com presença de distúrbios alimentares²⁶⁻²⁸. Adicionalmente, deficiência nos receptores serotoninérgicos 5-HT também é encontrada no neocórtex da demência frontotemporal, doença caracterizada por distúrbios neuro-comportamentais, incluindo desejo por carboidratos e hiperoralidade^{29,30}. Finalmente, vem sendo mostrado perturbações em vários marcadores serotoninérgicos no neocórtex da doença de Alzheimer, alguns relacionados com declínio cognitivo e modificações neuropsiquiátricas^{31,32}. Sugere-se, portanto, que perturbações dos marcadores serotoninérgicos neocorticais podem estar relacionadas a alterações no comportamento alimentar na doença de Alzheimer.

Em um estudo de 2010³³, os autores mensuraram os receptores 5-HT1a, 5-HT2a, 5-HT4, assim como o transportador de serotonina (5-HTT), no neocórtex *post-mortem* de pacientes com a doença de Alzheimer e que foram previamente descritos com presença de distúrbios alimentares e outras modificações neuropsicológicas.

Após a mensuração neuroquímica, os autores fizeram a correlação com a presença de hiperfagia.

Como resultado, os autores demonstraram uma modesta, porém significativa (34%) perda apenas do receptor 5-HT4 nos pacientes com Alzheimer e com hiperfagia quando comparado com o grupo de pacientes com a doença, mas sem a presença de hiperfagia. Assim, segundo o estudo, a correlação com o receptor 5-HT4 pode ser tanto específico como marcador de hiperfagia na doença de Alzheimer como pode ser um fator patogênico da doença por si mesmo. Em contrapartida, o estudo encontrou um decréscimo no receptor 5-HT2a em todos os grupos participantes, o que pode estar correlacionado com a perda da cognição nos pacientes com Alzheimer, sugerindo um importante papel desse receptor no desenvolvimento da demência na doença³³.

O autor do relato de caso²⁰, para justificar a presença de hiperfagia do paciente descrito, relatou que pesquisas apontam para aferências parassimpáticas ativadas por estímulos convergentes no trato solitário, uma área caudal do tronco cerebral que desempenha um papel importante na percepção da saciedade³⁴. Essa hipótese é baseada pela descoberta de que mesmo na ausência de todas as influências do hipotálamo, a saciedade normal é mantida³⁵.

O envolvimento dos núcleos do tronco cerebral (locus ceruleus, substância negra) vem sendo descrita na doença de Alzheimer³⁶. Especula-se que danos no núcleo do trato solitário no tronco cerebral dos pacientes com a doença desencadeiam na perda da saciedade e conseqüentemente desenvolvam hiperfagia.

Similarmente, em 2010, pesquisadores detectaram um aumento na ingestão alimentar em ratos modelos para a doença de Alzheimer. Adicionalmente, esses animais apresentaram uma redução da concentração da proteína BDNF no hipotálamo. A proteína BDNF é expressa no centro do balanço energético no hipotálamo e é componente do mecanismo que regula o aprendizado, a memória e a saciedade em ratos. O aumento do peptídeo β -amilóide no cérebro desses animais pode ter sido conseqüência da baixa regulação da expressão da BDNF, o que pode ter acarretado no comportamento alimentar anormal desses ratos. Os autores relataram que o mecanismo envolvido nesse processo ainda não está claro, mas

possivelmente, a insulina resistência que esses animais desenvolveram pelo aumento do peptídeo β -amilóide cerebral, afete a atividade neuronal e a expressão da proteína BDNF no hipotálamo, resultando na hiperfagia³⁷.

CONCLUSÃO

Nessa revisão, podemos verificar que mudanças no comportamento alimentar são comuns em pacientes com Alzheimer, mas que o mecanismo exato para tal modificação ainda não está claro. Portanto, verifica-se a necessidade de análises neuropatológicas em pacientes com esse tipo de demência que apresentem hiperfagia para assim, poder definir ainda mais a disfunção neuronal subjacente a esta curiosa anomalia comportamental.

REFERÊNCIAS

- Luzardo AR, Gorini MIPC, Silva APSS. Características de idosos com doença de alzheimer e seus cuidadores: uma série de casos em um serviço de neurogeriatria. *Texto Contexto Enferm*, Florianópolis 2006;15(4):587-94.
- Vermelho LL, Monteiro MFG. Transição demográfica e epidemiológica. In: Medronho RA, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia* 2002;91-103.
- Pasinetti GM, Wang J, Porter S, Ho L. Caloric intake, dietary lifestyle, macronutrient composition, and Alzheimer's disease dementia. *Int J of Alzheimers Dis* 2011; 12p.
- Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 2001;81(2):741-66.
- Gilley DW, Bienas JL, Wilson RS, Bennett DA, Beck TL, Evans DA. Influence of behavioral symptoms on rates of institutionalization for persons with Alzheimer's disease. *Psychol Med* 2004;34:1129-35. <http://dx.doi.org/10.1017/S0032291703001831>
- Hope T, Keene J, Gedling K, Fairburn CG, Jacoby R. Predictors of institutionalization for people with dementia living at home with care. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:682-90. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199810\)13:10<682::AID-GPS847>3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199810)13:10<682::AID-GPS847>3.0.CO;2-Y)
- Hope T, Keene J, Fairburn CG, Jacoby R, McShane R. Natural history of behavioral changes and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Br J Psychiatry* 1999;174:39-44. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.174.1.39>
- Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioural changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46:130-5. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.46.1.130>
- Kenne J, Hope T. Natural history of hyperphagia and other eating changes in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:700-6. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199810\)13:10<700::AID-GPS855>3.0.CO;2-D](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199810)13:10<700::AID-GPS855>3.0.CO;2-D)
- Morris CH, Hope RA, Fairburn CG. Eating habits in dementia. A descriptive study. *Br J Psychiatry* 1989;154:801-6. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.154.6.801>

- Hwang JP, Yang CH, Tsai SJ, Liu KM. Behavioural disturbances in psychiatric inpatients with dementia of the Alzheimer's type in Taiwan. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:902-6. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199709\)12:9<902::AID-GPS660>3.0.CO;2-Q](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199709)12:9<902::AID-GPS660>3.0.CO;2-Q)
- Smith G, Virgen V, Evans J, Fleming K, Bohac D. Patterns and associates of hyperphagia in patients with dementia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998;11:97-102.
- Hope RA, Allman P. Hyperphagia in dementia: fluvoxamine takes the biscuit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;8:741-46.
- Burns A, Jacoy R, Levy R. Psychiatric phenomenon in Alzheimer's disease. IV: Disorders of Behaviour. *Br J Psychiatry* 1990;157:86-94. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.157.1.86>
- Teri L, Boroson S, Kiyak A, Yamagishi M. Behavioural disturbance, cognitive dysfunction, and functional skill. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:109-16.
- Keene JM, Hope T. Hyperphagia in Dementia: 1. The use of an objective and reliable method for measuring hyperphagia in people with dementia. *Appetite* 1997;28:151-65. <http://dx.doi.org/10.1006/appe.1996.0061>
- Ikeda M, Brown J, Holland AJ, Fukuhara R, Hodges JR. Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:371-76. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.73.4.371>
- Keene JM, Hope T. Hyperphagia in Dementia: 2. Food choices and their macronutrient contents in hyperphagia, dementia and ageing. *Appetite* 1997;28:167-175. <http://dx.doi.org/10.1006/appe.1996.0068>
- Mungas D, Cooper JK, Weiler PG, Gietzen D, Franz C, Bernick C. Dietary preference for sweet foods in patients with dementia. *J American Geriatr Soc* 1990;38:999-1997.
- Bhagavati, S. Marked hyperphagia associated with total loss of satiety in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20:2. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20.2.248>
- Hardy J, Adolfsson R, Alafuzoff I, Marcusson J, Nyberg P, Perdlahl E, et al. Transmitter deficits in Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 1985;7:545-63. [http://dx.doi.org/10.1016/0197-0186\(85\)90050-6](http://dx.doi.org/10.1016/0197-0186(85)90050-6)
- Leibowitz SF, Shor-Posner G. Brain serotonin and eating behavior. *Appetite* 1986;7:1-14. [http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6663\(86\)80049-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6663(86)80049-6)
- Blundell JE. Serotonin and appetite. *Neuropharmacology* 1984;23:1537-51. [http://dx.doi.org/10.1016/0028-3908\(84\)90098-4](http://dx.doi.org/10.1016/0028-3908(84)90098-4)
- Walsh BT, Kissileff HR, Hadigan CM. Eating behaviour in bulimia. *Ann N Y Acad Sci* 1989;575:446-54. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1989.tb53265.x>
- Cooper JK, Mungas D. Serotonin response in sweet-food craving Alzheimer's disease subjects. *Aging* 1992;4:165-69.
- Bailer UF, Price JC, Meltzer CC, Mathis CA, Frank GK, Weissfeld L, et al. Altered 5-HT_{2A} receptor binding after recovery from bulimia-type anorexia nervosa: relationships to harm avoidance and drive for thinness. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1143-55. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1300430>
- Bailer UF, Frank GK, Henry SE, Price JC, Meltzer CC, Weissfeld L, et al. Altered brain serotonin 5-HT_{1A} receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [carbonyl ¹¹C] WAY-100635. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1032-41. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.62.9.1032>
- Kaye WH, Frank GK, Meltzer CC, Price JC, McConaha CW, Crossan PJ, et al. Altered serotonin 2A receptor activity in women who have recovered

- from bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 2001;158:1152-5.
<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.158.7.1152>
29. Perry RJ, Miller BL. Behavior and treatment in frontotemporal dementia. *Neurology* 2001;56(11-4):46-51.
30. Bowen DM, Procter AW, Mann DM, Snowden JS, Esiri MM, Neary D, et al. Imbalance of a serotonergic system in frontotemporal dementia: implication for pharmacotherapy. *Psychopharmacology* 2008;196:603-10.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00213-007-0992-8>
31. Chen CP, Alder JT, Bowen DM, Esiri MM, McDonald B, Hope T, et al. Presynaptic serotonergic markers in community-acquired cases of Alzheimer's disease: correlations with depression and neuroleptic medication. *J Neurochem* 1996;66:1592-8.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66041592.x>
32. Zubenko GS, Moossy J, Kopp U. Neurochemical correlates of major depression in primary dementia. *Arch Neurol* 1990;47:209-14.
<http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1990.00530020117023>
33. Tsang SW, Keene J, Hope T, Spence I, Francis PT, Peter T, et al. A serotonergic basis for hyperphagic eating changes in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2010; 288: 151-55.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.066>
34. Ritter S, Dinh T, Friedman M. Induction of FOS like immunoreactivity (FOS-li) and stimulation of feeding by 2,5-anhydro-D-mannitol (2,5-AM) require the vagus nerve. *Brain Res* 1994;646:53-64.
[http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90057-4](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(94)90057-4)
35. Grill H, Smith G. Cholecystokinin decreases sucralose intake in chronic de-cerebrate rats. *Am J Physiol* 1988;254:853-56.
36. Zarrow C, Lyness SA, Mortimer JA, Chui HC. Loss is greater in the locus ceruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Arch Neurol* 2003;60:337-41.
<http://dx.doi.org/10.1001/archneur.60.3.337>
37. Kohjima M, Yuxiang S, Chan L. Increase food intake leads to obesity and insulin resistance in the Tg2576 Alzheimer's Disease Mouse Model. *Endocrinology* 2010;151:1532-40.
<http://dx.doi.org/10.1210/en.2009-1196>