



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOSÉ DUARTE PINHO PEREIRA

A Dieta Mediterrânica no Estado Mental no Idoso

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO

DOUTORA SOFIA NATACHA GOMES BRAZÃO

MARÇO 2018

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

A Dieta Mediterrânica no Estado Mental no Idoso

José Duarte Pinho Pereira

Endereço eletrónico – duarte_20_pp@hotmail.com

Índice

Resumo	3
Abstract	4
Introdução	5
Métodos	6
A Dieta Mediterrânea	7
Propriedades da Dieta	9
Papel do Azeite	10
Papel dos Frutos Secos	14
Papel de Outros Constituintes	15
Estado Mental no Idoso	17
Stress Oxidativo	18
Efeitos da Dieta Mediterrânea no Estado Mental no Idoso	20
Outros Efeitos da Dieta Mediterrânea	22
Dieta Mediterrânea vs. Dieta Contemporânea Ocidental	23
Efeitos da Dieta Ocidental no Desempenho Cognitivo	23
Consequências da Obesidade no Desempenho Cognitivo	25
Resistência à Insulina no Desempenho Cognitivo	26
Discussão e Conclusão	27
Bibliografia	28

Lista de Abreviaturas

AGE – produtos finais da glicosilação avançada, do inglês, *Advanced glycation end products*

ALE – produtos finais da lipoxidação avançada, do inglês, *Advanced lipid oxidation end products*

BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, do inglês, *Brain-derived neurotrophic factor*

CDR – do inglês, *Clinical Dementia Rating*

DHA – ácido docosahexaenoico, do inglês, *Docosahexaenoic acid*

EPA – ácido eicosapentaenoico, do inglês, *Eicosapentaenoic acid*

ICAM-1 – Molécula de Adesão Intercelular 1, do inglês, *Intercellular Adhesion Molecule 1*

I κ B – inibidor do Kappa B

IL-6 – Interleucina-6

Keap1 – do inglês, *Kelch-like ECH-associated Protein 1*

NF- κ B – Fator Nuclear Kappa B, do inglês, *Nuclear Factor Kappa B*

iNOS – isoforma indutível da sintase do óxido nítrico, do inglês, *Inducible Nitric Oxide Sintase*

MMSE – do inglês, *Mini-Mental State Examination*

NO – óxido nítrico, do inglês, *nitric oxide*

Nrf2 – do inglês, *Factor-erythroid-2-related Factor 2*

PUFA – Ácidos Gordos Polinsaturados, do inglês, *Poliunsaturated Fatty Acids*

RNS – Espécies Reativas de Nitrogénio, do inglês, *Reactive Nitrogen Species*

ROS – Espécies Reativas de Oxigénio, do inglês, *Reactive Oxygen Species*

TNF – Fator de Necrose Tumoral, do inglês, *tumour necrosis factor*

VCAM-1 – Proteína de adesão celular vascular 1, do inglês, *Vascular cell adhesion protein 1*

Resumo

A dieta mediterrânea é, desde a segunda metade do século XX, considerada como um exemplo de padrão alimentar, estando recorrentemente associada a inúmeros benefícios para a saúde.

Nos últimos anos, o aumento da esperança média de vida nos países desenvolvidos traduziu-se numa crescente incidência de doenças relacionadas com a idade, como a disfunção cognitiva e a demência.

Na tentativa de minimizar o impacto provocado por estas doenças, inúmeros estudos debruçaram-se sobre os possíveis efeitos da alimentação no atraso do declínio cognitivo. Apesar do seu mecanismo de ação ainda não se encontrar totalmente descodificado, acredita-se, atualmente, que os seus benefícios advenham, principalmente, da sua capacidade antioxidante.

Com este artigo de revisão pretendo apresentar diversos resultados que refletem o impacto de alimentos específicos da dieta no estado cognitivo de indivíduos idosos, e mostrar a sua relevância como potenciais agentes protetores da saúde mental.

Palavras-chave: Dieta mediterrânica, azeite, idoso, estado mental, dieta ocidental.

Abstract

Since the second half of the twentieth century, the Mediterranean diet has been considered as an example of a food standard and is often associated with numerous health benefits.

In recent years, increased average life expectancy in developed countries has been reflected in an increasing incidence of age-related diseases such as cognitive dysfunction and dementia.

In an attempt to minimize the impact of these diseases, numerous studies have examined the possible effects of this diet on the delay of cognitive decline. Although its mechanism of action has not yet been fully decoded, it is currently believed that its benefits stem mainly from its antioxidant capacity.

With this review I intend to present several results that reflect the impact of specific foods on the cognitive status of elderly individuals and show their relevance as potential protective agents of mental health.

Keywords: Mediterranean diet, olive oil, elderly, mental state, western diet.

Introdução

A dieta mediterrânea, originária de Itália e Grécia, baseia-se no consumo elevado de alimentos de origem vegetal, sendo o azeite a sua principal fonte de gordura. Diversos estudos constataram que nestes países, onde o padrão dietético era semelhante, existiam menores índices de doença cardiovascular e uma esperança média de vida mais elevada. [1]

Atualmente, nos países desenvolvidos, devido à melhoria das condições de vida, e da prevenção e promoção de saúde, tem-se assistido a um aumento da esperança média de vida. Como consequência, verificou-se uma crescente incidência de doenças relacionadas com a idade, o que conduz à polimedicação no idoso. [2],[3]

Uma grande quantidade de alimentos processados, ricos em gorduras saturadas ou em açúcares refinados fazem, atualmente, parte da alimentação da população ocidental, estando associados a inúmeros malefícios, como obesidade, dislipidemia, hipertensão, demência, entre outros. [4],[5]

Cada vez mais evidências sugerem que os alimentos presentes na dieta são úteis na prevenção de certas patologias e no atraso do declínio cognitivo, podendo a alteração do estilo de vida e a adoção de hábitos saudáveis, nomeadamente alimentares, vir a constituir uma alternativa à intervenção farmacológica.

Sendo o envelhecimento um dos fatores de risco mais importantes para o declínio cognitivo e demência, [6] no presente artigo de revisão pretendo fazer uma recolha e análise de resultados de diversos estudos prospetivos e randomizados que tenham como base os efeitos desta dieta no estado mental do idoso, de modo a comprovar e a perceber, quando possível, os mecanismos subjacentes.

Métodos

Pesquisa de dados:

A pesquisa foi efetuada em novembro de 2017 através da base de dados eletrónica PUBMED utilizando os seguintes termos:

- a. Mediterranean Diet
- b. Elderly OR Older Adults
- c. Mental State OR Cognitive Health
- d. Review

Os resumos e palavras-chave destes artigos foram obtidos e seleccionados por relevância. Adquiriram-se as versões integrais dos artigos mais importantes e pesquisou-se a lista de referências de cada um de modo a obter artigos adicionais.

Colheita de dados e análise:

Foram seleccionados os artigos de revisão dos últimos 9 anos (desde 2009), que abordavam a dieta mediterrânica e o seu impacto sobre diversas patologias. Foram ainda incluídos artigos que faziam referência às particularidades da dieta mediterrânica. Foram examinados, tanto o título quanto o resumo de cada artigo e recuperados os relevantes.

Foram excluídos os artigos que abordavam populações com idades inferiores a 65 anos e artigos com mais de 10 anos.

A Dieta Mediterrânica

A dieta mediterrânica é uma referência de estilo de vida saudável, sendo característica duma determinada área geográfica. [7] A adesão à mesma, de acordo com diversos estudos epidemiológicos, tem sido relacionada com a diminuição da prevalência de diversas doenças crónicas e, conseqüentemente, a uma maior longevidade. [8]

No início da década de 1960 constatou-se que diferentes regiões das margens do Mediterrâneo, cujos padrões alimentares eram semelhantes, apresentavam dos índices mais baixos de doenças crónicas no mundo. [7] Estas regiões, para além da baixa incidência de certas neoplasias e doença coronária, [9] apresentavam ainda uma esperança média de vida acima da média mundial, mesmo com as limitações existentes nos serviços de saúde da época. [1] Estes dados impulsionaram o interesse pela dieta mediterrânica. Itália, principalmente o Sul, e a Grécia são os principais países a ter como base este padrão alimentar. [7],[9]

A dieta mediterrânica baseia-se na abundância de produtos de origem vegetal, tais como fruta, vegetais, pão, cereais, feijões e frutos secos. A ingestão de produtos lácteos, ovos e carne é baixa a moderada, tendo prioridade o peixe fresco ou carnes brancas. Neste padrão alimentar as carnes vermelhas e os alimentos processados são consumidos em quantidades mínimas. O azeite é a principal fonte de gordura e o vinho é consumido em quantidades baixas a moderadas, geralmente às refeições. [7],[9]

A adoção deste modelo alimentar permite satisfazer as necessidades diárias de todos os micronutrientes essenciais, fibra e outras substâncias capazes de promover a saúde e foi popularizada aquando da sua representação gráfica através da pirâmide alimentar, que põe em evidência as proporções e a frequência de consumo dos diferentes grupos alimentares. [10]

A partir de 1995, a popularidade da dieta mediterrânea começou a crescer, tendo sido reconhecida como Patrimônio Cultural Imaterial da Humanidade pela UNESCO em 2010. [11]

A Fundação da Dieta Mediterrânea, juntamente com o *Forum on Mediterranean Food Cultures*, desenvolveram a versão mais atual da pirâmide alimentar desta dieta (**Figura 1**). [10]

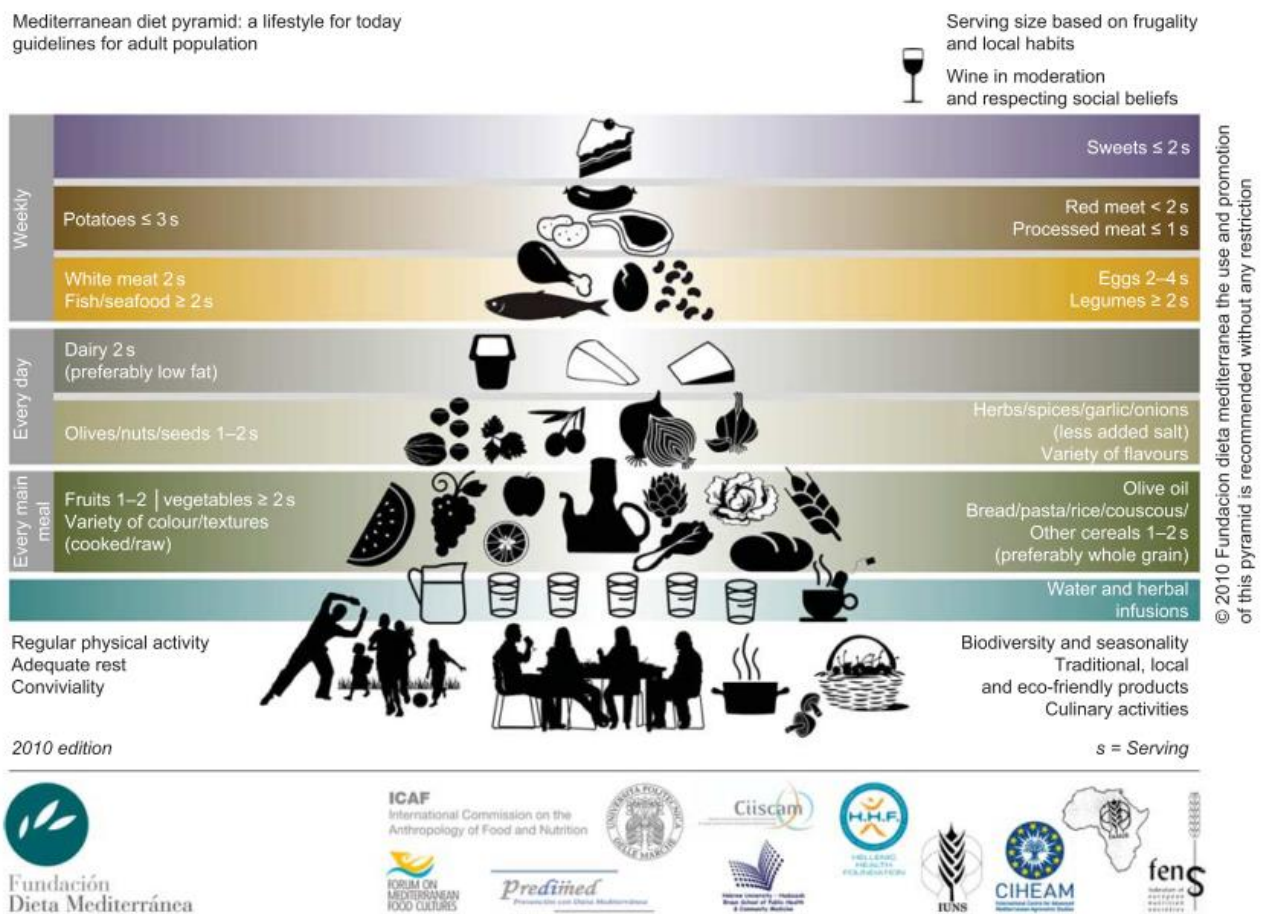


Figura 1: Pirâmide alimentar de 2010 (Retirado de Bach-Faig et al. 2011).

Propriedades da Dieta

A dieta mediterrânea, como foi anteriormente referido, é constituída por um conjunto de alimentos e nutrientes específicos, e é associada a diversos efeitos benéficos.

Apesar dos mecanismos subjacentes a estes benefícios não serem ainda totalmente compreendidos, diversos estudos demonstraram que numa população, na qual existe uma adesão mais elevada à dieta mediterrânea, se encontram valores mais baixos de marcadores inflamatórios (IL-6, proteína C reativa, TNF- α , ICAM-1, VCAM-1), de marcadores de *stress* oxidativo e uma função endotelial melhorada. [12]–[14]

De modo a entender os mecanismos promotores de tais benefícios, contínuas investigações estão a ser desenvolvidas.

Uma vez que o cérebro é um órgão extremamente sensível à oxidação, e esta está implicada no declínio cognitivo com a idade, o consumo de alimentos com propriedades antioxidantes pode ter um papel importante na preservação cognitiva. [15]

A dieta mediterrânea é rica em alimentos com propriedades antioxidantes, tais como vegetais, fruta, vinho tinto, frutos secos e azeite. Os fitoquímicos e os compostos fenólicos presentes nestes alimentos têm o poder de eliminar radicais livres, produzir citocinas, bem como a capacidade de quelar metais de transição, prevenir a agregação plaquetar ou promover a vasodilatação através da estimulação de óxido nítrico (NO). [12],[16]

Atualmente, coloca-se a hipótese de que a proteção fornecida por este padrão alimentar provenha da ação sinérgica entre os diversos componentes e não de um elemento específico. [17],[18] Apesar de ainda não se encontrar totalmente compreendida, pensa-se que esta ação sinérgica possa influenciar vias de sinalização celular e neuronal a nível molecular no cérebro, oferecendo proteção contra processos que danificam a saúde cognitiva geral. [19], [15],[20]

Papel do Azeite

O azeite, particularmente o azeite extra virgem, é a principal fonte de gordura da dieta mediterrânea. Nos últimos anos, diversos estudos têm associado inúmeros benefícios ao seu consumo, como por exemplo, foi constatado que uma população, que seguia uma dieta mediterrânea suplementada com azeite extra virgem, apresentava uma performance cognitiva superior face a uma população controle que mantinha uma alimentação saudável e baixa em gorduras. [21]

Em termos de composição, o azeite é constituído por uma fração *major* composta por elevados níveis de ácidos gordos monoinsaturados, principalmente o ácido oleico, e por uma fração *minor* constituída por carotenoides, esteróis, licopeno e compostos fenólicos como oleocantal, oleuropeína, hidroxitirosol e tirosol. [22],[23] Esta composição fornece ao azeite um forte poder antioxidante e anti-inflamatório. [22] Os métodos de crescimento, maturação e cultivo da azeitona podem afetar a sua composição e concentração em compostos fenólicos. De modo a preservar a natureza química e os antioxidantes que a oliveira produz naturalmente, o azeite extra virgem é extraído da azeitona *Olea europea* por meios mecânicos, sem a utilização de solventes e com baixas temperaturas, [22] sendo diversos polifenóis perdidos quando são usados processos de refinação. [23]

A ação antioxidante foi, numa fase inicial, exclusivamente atribuída à presença de grandes quantidades de ácido oleico no azeite, [24] que tem a capacidade de inibir a oxidação e reduzir a concentração plasmática do colesterol LDL, e de aumentar a concentração sérica do colesterol HDL. [25] Contudo, com o desenvolvimento de estudos, concluiu-se que a fração *minor* tem também um papel fulcral na promoção de tais efeitos benéficos. [24]

A oleuropeína é, geralmente, o composto fenólico presente em maiores quantidades no azeite. Durante o desenvolvimento da azeitona, a sua concentração é variável, sendo mais

abundante nas fases iniciais. Este composto sofre um processo de hidrólise duplo, numa primeira fase durante o processo de maturação da azeitona e, mais tarde, no trato gastrointestinal, dando origem ao metabolito hidroxitirosol. [26] Estes compostos possuem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antivirais, antimicrobiais e anticancerígenas, e por esta razão, a oleuropeína é comercializada como suplemento alimentar nos países do Mediterrâneo. Tal como o ácido oleico, a oleuropeína tem a capacidade de inibir a oxidação do LDL. Atua como anti-inflamatório eliminando NO e inibindo a atividade da lipoxigenase e a produção de leucotrieno B4. Estudos sugerem que este composto seja capaz de promover um efeito protetor contra a doença de Alzheimer, prevenindo a agregação de placas β amiloide. [27]

O hidroxitirosol tem um poderoso efeito antioxidante e possui a capacidade de prevenir a peroxidação lipídica e o dano no ADN, bem como de ativar a biogénese das mitocôndrias. [28] Estudos *in vitro* mostraram que o hidroxitirosol atua como um agente citoprotetor em células neuronais sujeitas a *stress* oxidativo, através de uma ação antioxidante direta, tendo sido observado que a utilização subcrónica de hidroxitirosol aumenta a resistência das células cerebrais ao *stress* oxidativo. Esta substância demonstrou também a capacidade de diminuir um leque de efeitos tóxicos e de elevar o sistema de defesa antioxidante. [26],[29] Infelizmente, existem ainda poucos estudos *in vivo* direcionados para os efeitos do hidroxitirosol em doenças neurodegenerativas.

O oleocantal, substância responsável pelo sabor amargo presente no azeite, exerce a sua ação anti-inflamatória através da diminuição da produção de prostaglandinas pela inibição das cicloxigenases 1 e 2 (COX-1 e COX-2), e pela atenuação de mediadores inflamatórios como o óxido nítrico sintase induzível (iNOS). [22] Tal como a oleuropeína, este apresenta um efeito neuroprotetor contra o Alzheimer através da inibição da agregação de β amilóide e da promoção da sua clearance no cérebro. [26]

Diversas investigações demonstraram que os benefícios provenientes do consumo do azeite extra virgem provenha, para além dos processos já acima referidos, da modulação da expressão de genes por parte dos polifenóis. Apesar dos polifenóis da dieta apresentarem, efetivamente, *in vitro*, uma atividade antioxidante intrínseca, estudos defendem que, *in vivo*, tais efeitos possam estar indiretamente relacionados com a ativação de certas vias endógenas responsáveis pela defesa do organismo ao *stress* oxidativo, como por exemplo as vias NF-kB e Nrf2. [26]

A via NF-kB (**Figura 2**) é vista como a via reguladora central da atividade inflamatória, sendo implicada tanto em respostas inflamatórias fisiológicas como patofisiológicas. Em condições normais, o NF-kB encontra-se no citoplasma, no estado inativo, ligado ao seu repressor IκB, e quando estimulado por vírus, citocinas, *stress* oxidativo ou isquemia, o repressor sofre fosforilação, permitindo a passagem do NF-kB para o núcleo, onde se liga a sequências específicas de DNA, promovendo a expressão de diversos genes pro-inflamatórios. Dado o seu papel fundamental na resposta inflamatória, esta via tem sido associada a diversas doenças crónicas como por exemplo aterosclerose, insuficiência cardíaca, doenças metabólicas e doença de Alzheimer. [28]

Apesar de muito se desconhecer ainda acerca dos mecanismos moleculares subjacentes, os polifenóis parecem ter a capacidade de inibir a ativação do NF-kB, atuando em diversos níveis da cascata de sinalização. [28]

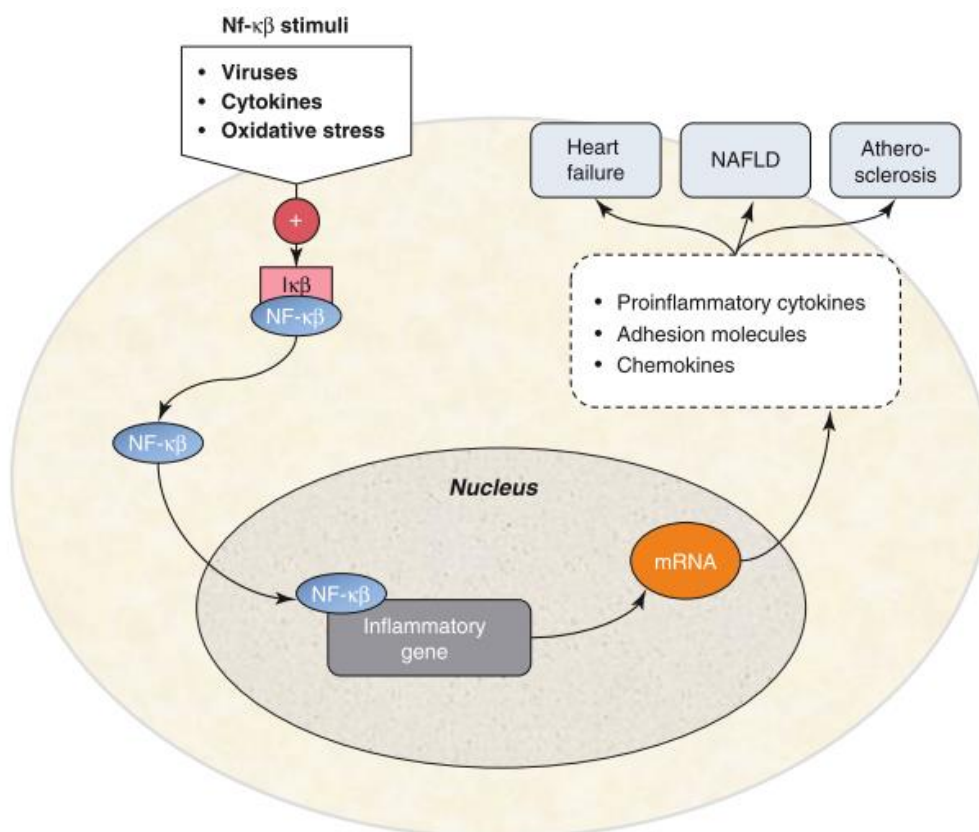


Figura 2: Via de sinalização NF-κB (Retirado de Killeen et al. 2014).

O Nrf2 (**Figura 3**) é um fator de transcrição fulcral na manutenção da homeostase celular, sendo considerado o regulador principal da resposta antioxidante, devido à sua capacidade de modular a expressão e a indução de uma série de genes de defesa. Este está presente na maioria dos tecidos, sendo abundante no cérebro, fígado, rim, trato gastrointestinal e pele, possuindo um papel protetor em doenças neurodegenerativas, podendo a sua ativação farmacológica representar uma terapêutica neuroprotetora. O Nrf2 é uma proteína instável que se encontra, no seu estado inativo, no citoplasma associada ao seu regulador negativo Keap1, que apresenta a capacidade de regular os níveis de Nrf2 e que funciona como um sensor das variações na homeostase das células. Em condições de *stress* oxidativo, o Nrf2 é ativado e fosforilado e o Keap1 é degradado, permitindo a translocação do primeiro para o núcleo onde, por interações com outros elementos, promove a ativação de uma série de genes que codificam várias enzimas e proteínas citoprotectoras e antioxidantes.

[26],[30] Foi observado em diversos estudos que os polifenóis, por exemplo o hidroxitirosol, possuem a capacidade de ativar o Nrf2. [26]

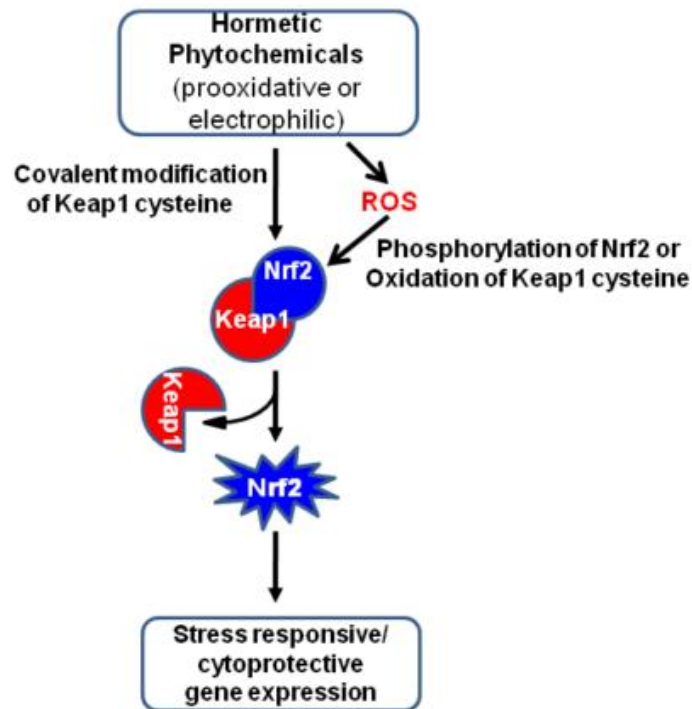


Figura 3: Via Nrf2 (Retirado de Surh 2012)

Papel dos Frutos Secos

Os frutos secos são alimentos ricos em ácidos gordos insaturados, polifenóis, vitamina E, potássio, magnésio e selênio. [12] Da mesma forma que a suplementação da dieta mediterrânea com azeite apresentou resultados benéficos, nos estudos randomizados realizados, também a suplementação com frutos secos apresentou os mesmos resultados. [21], [19]

O ácido gordo omega-3 de origem vegetal, ácido α -linoleico, demonstrou deter efeitos anti-inflamatórios e efeitos benéficos na função endotelial e pressão arterial. [31] Foi

mostrado que uma deficiência em ácido linoleico na dieta está relacionada com uma diminuição da função do sistema nervoso central. [32]

A vitamina E, que engloba compostos como tocoferoles e tocotrienoles, apresenta, *in vivo* e como função principal, um efeito antioxidante e, devido à sua propriedade lipossolúvel, defende o tecido lipídico do ataque por radicais livres. [33] Para além disto, estudos observaram que esta vitamina é capaz de inibir a oxidação das ligações duplas conjugadas dos carotenoides, bem como evitar diversos sintomas de deficiência de selénio. [34]

Os níveis elevados de magnésio e potássio presente nos frutos secos oferecem um efeito controlador da pressão arterial. De realçar que, muitas vezes estes são vendidos com sal adicionado, anulando este efeito hipotensor. O consumo de magnésio mostrou-se também relacionado com níveis mais baixos de proteína C reativa no sangue, assim como um menor risco de diabetes tipo 2. [31]

Papel de Outros Constituintes

Uma diversidade de outros nutrientes e substâncias presentes nos alimentos da dieta mediterrânica têm também um papel fundamental na manutenção da função cognitiva. São exemplos os ácidos gordos polinsaturados (PUFA) ómega-3, como o ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA), as vitaminas C, B12, folatos e carotenoides, bem como minerais como magnésio, potássio (já acima abordados) selénio, zinco e ferro.

Estudos defendem que o DHA tem a capacidade de reduzir o risco de declínio cognitivo ou de doença de Alzheimer. Este ácido gordo, adquirido na alimentação através do peixe e algas, constitui o principal componente dos lípidos nas membranas neuronais, exercendo funções estruturais e funcionais. O DHA confere um certo grau de flexibilidade à membrana, concedendo um impacto positivo na velocidade de transdução do sinal e

neurotransmissão. Estudos *in vitro* e em animais mostraram um efeito protetor pelo DHA na doença de Alzheimer, através da inibição da acumulação de β amiloide. [35] Adicionalmente, este foi associado a efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, tendo estudos em animais apresentado resultados que favoreciam uma ação de eliminação de ROS, por parte do DHA, no córtex e no hipocampo.

Foi demonstrado que os PUFA, em humanos, possuem também efeitos benéficos a nível cardiovascular, apresentando a capacidade de diminuir níveis elevados de triglicérides. Estes últimos, quando em quantidades elevadas, estão associados a um risco aumentado de aterosclerose e, conseqüentemente, de AVC. [35],[36]

A vitamina C, ou ácido ascórbico, assim como a vitamina E, contribui para um efeito antioxidante no organismo. Esta vitamina, devido à sua solubilidade em água, é capaz de proteger biomembranas contra o dano peroxidativo, eliminando radicais peroxil na fase aquosa antes que estes iniciem processos de peroxidação lipídica, possuindo então uma atividade antioxidante importante em fluidos extracelulares. [33],[37]

Foi também observada uma importante atividade sinérgica entre as vitaminas C e E. O ácido ascórbico tem o potencial de regenerar a forma reduzida e antioxidante da vitamina E, ocorrendo assim uma espécie de reciclagem. [34] Esta interação depende da quantidade de antioxidantes aquosos presente e da atividade metabólica das células. Pelo contrário, se este abastecimento de outros antioxidantes não existir, o radical tocoferil (Vit E-O•) poderá reiniciar processos de peroxidação lipídica. [33]

Os carotenoides, responsáveis pela cor alaranjada dos alimentos por eles constituídos, possuem propriedades lipofílicas e um sistema de ligações duplas conjugadas que lhes confere propriedades antioxidantes, sendo capazes de inibir reações de radicais livres. [37]

Diversos minerais são essenciais para manter certos sistemas de defesa antioxidante endógenos, como catalase, superóxido dismutase, glutatona peroxidase. O zinco, o cobre e o magnésio são necessários para o funcionamento de superóxido dismutase mitocondrial e citosólica e o selênio, presente nos frutos secos, é um componente essencial na glutatona peroxidase. Este último, para além da sua participação em sistemas antioxidantes, atua também como um antídoto contra a toxicidade de metais pesados. A sua deficiência no sangue e no cérebro tem sido associada à doença de Alzheimer. [34],[38]

Por estas razões, a dieta mediterrânica, abundante em alimentos que contêm tanto antioxidantes endógenos como exógenos, é capaz de criar um sistema de defesa antioxidante com substâncias com atividade sinérgica entre si e com benefícios para todo o organismo, incluindo o cérebro, promovendo uma proteção contra a disfunção cognitiva relacionada com a idade.

Estado Mental no Idoso

Os países desenvolvidos apresentam um progressivo aumento da esperança média de vida e possuem, devido a este facto, uma elevada frequência de doenças relacionadas com a idade. [2]

A idade avançada é o fator de risco mais importante no declínio cognitivo e demência, [6] mas não é, contudo, o único. Diabetes, hipertensão, obesidade, dislipidémia e doença cerebrovascular são também importantes fatores de risco. [39]

O défice cognitivo ligeiro, sem um impacto considerável nas atividades de vida diária, está associado a um risco acrescido de progressão para demência. [2] Estima-se que, atualmente e em todo o mundo, existam cerca de 46,8 milhões de pessoas com demência e que, a cada ano, surjam cerca de 9,9 milhões de novos casos. Dados concluem que seja

expectável que, em 2050, o número de pessoas com demência aumente até os 131,5 milhões em todo o mundo. [40]

Estudos recentes colocam em evidência a influência da dieta em sistemas e mecanismos moleculares específicos que mantêm a função mental. Alguns exemplos desta influência são os benefícios nos processos cognitivos promovidos por uma dieta rica em ácidos gordos ómega-3 e, em contraste, a redução do substrato molecular, que está na base do processo cognitivo, e o aumento da disfunção neurológica provocadas pelo consumo de gorduras saturadas. [41]

Estes factos tornam cada vez mais importante a adoção de padrões dietéticos e estilos de vida que promovam um envelhecer cognitivo saudável e uma maior qualidade de vida dos idosos.

Stress Oxidativo

As células produzem, durante o seu metabolismo, espécies reativas de oxigénio (ROS) e de nitrogénio (RNS). Estas, em concentrações normais, são importantes moduladores de vias de sinalização celular e da expressão de genes, desempenhando um papel chave na regulação de funções celulares. Contudo, o aumento da sua concentração resulta em modificações oxidativas de várias biomoléculas como proteínas, lípidos e ácidos nucleicos e conduz à desregulação da sinalização redox, seja através da inativação de processos vitais e/ou da ativação/potenciação de cascatas de sinalização tóxicas, resultando, desta forma, em *stress* oxidativo (**Figura 4**), podendo levar à morte celular. [42]

Estudos indicam que o *stress* oxidativo está implicado em inúmeras doenças, como aterosclerose, diabetes, doenças inflamatórias, neoplásicas e neurológicas. [43]

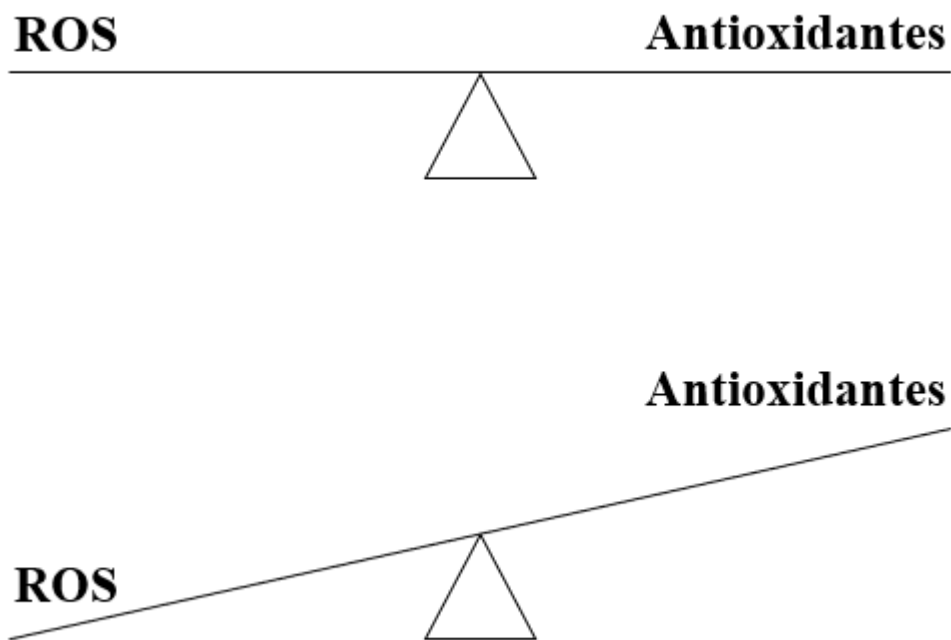


Figura 4: Stress Oxidativo.

O cérebro é um órgão extremamente suscetível ao *stress* oxidativo, por diversas razões. A sua constituição é rica em ácidos gordos polinsaturados (PUFA), particularmente vulneráveis à ação das ROS. Neste são produzidas grandes quantidades de ROS, devido ao elevado consumo de oxigénio, à oxidação da dopamina nos terminais nervosos de neurónios dopaminérgicos, às cascatas de reação nos neurónios pós-sinápticos induzidas pela libertação de neurotransmissores excitatórios, entre outros. De salientar que, uma vez que os neurónios são células sem capacidade de replicação, qualquer dano provocado pelas ROS é cumulativo com o tempo. [43]

Também o ADN mitocondrial é suscetível à ação das ROS, uma vez que as alterações por estas provocadas resultam na disfunção mitocondrial.

Estudos indicam que esta disfunção tem um papel importante nos danos funcionais que ocorrem no envelhecimento cerebral, e está relacionada com as doenças

neurodegenerativas relacionadas com a idade, bem como hipertensão, resistência à insulina, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e outras patologias crônicas. [12]

Efeitos da Dieta Mediterrânica no Estado Mental no Idoso

Diversos estudos apresentam dados que suportam a existência de uma relação benéfica entre o padrão alimentar mediterrânico e o desempenho cognitivo; destes, alguns versam esta relação face a indivíduos idosos saudáveis, e outros, face a indivíduos idosos com patologias cognitivas.

De modo a fundamentar a relação supracitada, serão apresentados resultados de diversos estudos prospetivos e randomizados.

Estudos prospetivos são particularmente úteis na deteção de fatores e marcadores de risco que possam ser afetados por determinada doença, tratamento ou mudança no estilo de vida. [44]

Como exemplo de resultados de estudos realizados em populações saudáveis temos o estudo feito por Tangney *et al.* que acompanhou um grupo de 3790 indivíduos, com idades superiores a 65 anos ao longo de 7,6 anos, tendo verificado que a adesão à dieta mediterrânica estava associada com a redução das taxas de declínio cognitivo através do *Mini-Mental State Examination* (MMSE). [45]

Trichopoulou *et al.*, que numa população de 401 indivíduos saudáveis com mais de 65 anos, acompanhados ao longo de 6,6 anos sujeitos a duas avaliações pelo MMSE, concluíram que é altamente provável que a adesão à dieta mediterrânica tenha efeitos protetores contra o declínio cognitivo nesta população, sendo que o elevado consumo de vegetais aparenta desempenhar um papel chave, em sinergia com outros componentes desta dieta. [17]

No estudo realizado por Samieri, Okereke, *et al.*, numa população de 16058 mulheres saudáveis, com mais de 70 anos, verificou-se que não houve alterações do estado cognitivo ao fim de 6 anos. No entanto, foi observado que, a longo prazo, a dieta mediterrânica se relacionava com a função cognitiva global e com a memória verbal, sendo o equivalente a atrasar o envelhecimento cognitivo em aproximadamente 1 ano. [46]

Diversos estudos baseados numa amostra populacional composta quer por idosos saudáveis como por idosos com défice cognitivo ligeiro, apresentaram também uma correlação positiva entre a adesão à dieta mediterrânica e benefícios cognitivos. O estudo realizado por Roberts *et al.* durante 2,2 anos, numa população de 1233 indivíduos, dos quais 163 tinham um défice cognitivo ligeiro, com idades compreendidas entre os 70 e os 89 anos, concluiu que o consumo de vegetais, ácidos gordos insaturados e a adesão à dieta mediterrânica podem ser benéficos para a função cognitiva. O desempenho cognitivo destes participantes foi avaliado através de entrevistas usando o *Clinical Dementia Rating* (CDR), de avaliação neurológica e de testes neurofisiológicos. [47]

Scarmeas *et al.*, num conjunto de 1875 indivíduos idosos, dos quais 1393 eram saudáveis e 482 apresentavam défice cognitivo ligeiro, com uma média de idades de 76,9 anos, acompanhado ao longo de 4,5 anos e avaliado através de entrevistas e do CDR, verificou-se que uma maior adesão à dieta mediterrânica estava associada a uma diminuição do risco de desenvolvimento de défice cognitivo ligeiro e à diminuição do risco de conversão deste défice em Alzheimer. [48]

Em contrapartida, ao contrário do acima fundamentado, alguns estudos não demonstraram associação entre a adesão à dieta mediterrânica e a função cognitiva. Kesse-Guyot *et al.*, numa população de 3083 indivíduos saudáveis, com uma média de idades de

65,4 anos e acompanhados durante 13 anos, não verificaram qualquer relação entre a adesão à dieta mediterrânica e a performance cognitiva. [49]

No estudo realizado por Olsson *et al.* com 564 indivíduos saudáveis de 70 anos de idade, seguidos durante 12 anos e avaliados pelo MMSE, não foi observada, com significado estatístico, uma associação entre a adesão ao padrão alimentar e a incidência de demência ou dano cognitivo. [50]

Até à data, poucos artigos randomizados investigaram a possível relação entre a dieta mediterrânica e a função cognitiva (MMSE). O estudo realizado por Elena H. Martínez-Lapiscina *et al.*, no qual um grupo de 522 indivíduos idosos saudáveis com alto risco de doença cardiovascular, acompanhado durante 6,5 anos, demonstrou que os participantes sujeitos a uma dieta mediterrânica suplementada com azeite extra virgem ou frutos secos apresentavam performances cognitivas globais superiores ao grupo controlo sujeito a uma dieta pobre em gorduras. [21] Um estudo semelhante realizado por Valls-Pedret *et al.*, num grupo de 447 indivíduos saudáveis com alto risco de doença cardiovascular, seguido durante 4,1 anos, demonstrou que a dieta mediterrânica suplementada com azeite ou frutos secos poderá contrariar o declínio cognitivo relacionado com a idade. [19]

De um modo geral, existe evidência suficiente para se admitir que a dieta mediterrânica tem, de facto, efeitos benéficos no desempenho cognitivo no idoso.

Outros Efeitos da Dieta Mediterrânica

Para além dos benefícios a nível cognitivo, esta dieta apresenta fortes relações com o decréscimo do risco de neoplasias, de doenças metabólicas e cardiovasculares. A dieta mediterrânica atua como prevenção para doença coronária, enfarte, arritmias e na redução das pressões sistólica e diastólica em indivíduos hipertensos e saudáveis. [51] É também

associada a uma redução do risco e a um maior controlo de doenças metabólicas, como diabetes tipo 2, dislipidemia e obesidade. [8] Estudos observaram que uma maior adesão à dieta mediterrânica recompensava a população com reduções de cerca de 10% nas mortes e/ou na incidência de doenças cardiovasculares, de 6% em doenças neoplásicas e de 13% na incidência de doenças neurodegenerativas. [52]

Dieta Mediterrânica vs. Dieta Contemporânea Ocidental

Acompanhando a crescente globalização e urbanização, tem-se vindo a assistir, nos últimos anos, a uma industrialização dos alimentos. Com o comércio virado para os hipermercados, a maioria da população passou a ter acesso aos produtos alimentares nestas grandes superfícies, deixando o comércio local e os pequenos mercados com uma importância decrescente um pouco por todo o mundo. Esta visão contemporânea surge com a propagação da chamada dieta ocidental, segundo a qual, ao contrário da dieta mediterrânica, são consumidas reduzidas quantidades de vegetais e frutos e grandes quantidades de alimentos processados, carnes vermelhas e alimentos ricos em gorduras saturadas e em açúcares refinados. [4],[5] A popularização de uma dieta como esta veio trazer múltiplas consequências para a saúde da população, tendo sido verificados aumentos na incidência de obesidade, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, bem como um impacto negativo no desempenho cognitivo. [4]

Efeitos da Dieta Ocidental no Desempenho Cognitivo

O consumo de gorduras saturadas tem sido associado, em múltiplos estudos, a um decréscimo no desempenho de certas funções cognitivas, como a memória e a atenção. Da mesma maneira, o consumo de alimentos ricos em açúcares refinados demonstrou um efeito

semelhante, tanto em indivíduos saudáveis como em diabéticos. Este consumo de açúcares é também associado a um risco acrescido de resistência à insulina que, por sua vez, tem estado associada ao declínio cognitivo. [4]

Com o envelhecimento, a composição da membrana plasmática celular vai sofrendo alterações, existindo um aumento da concentração em colesterol e uma diminuição em PUFA. Estas alterações parecem conferir um impacto negativo na libertação de neurotransmissores e aparentam ter como consequência a diminuição dos níveis de libertação de glutamato no hipocampo. [53]

O hipocampo e o córtex pré-frontal são particularmente sensíveis à idade e à dieta, especialmente às gorduras saturadas e açúcares. O hipocampo está associado a funções cognitivas e de memória, e o lobo pré-frontal participa na manutenção das funções executivas, atenção, fluência verbal e inibição. [4] O consumo de alimentos ricos em gorduras saturadas, aliado às naturais alterações que ocorrem na composição da membrana com a idade, irá promover uma degradação cognitiva mais veloz.

Parte dos efeitos negativos desta dieta provêm do seu efeito oxidativo, em contraste com a dieta mediterrânica, que é rica em antioxidantes. Estudos evidenciaram que a dieta ocidental, através de um aumento dos níveis de oxidação proteica e da peroxidação lipídica, promove o *stress* oxidativo nas células cerebrais. [54]

Em diversos ensaios foi observado que este padrão alimentar afeta também a plasticidade neuronal. A neuroplasticidade traduz-se na capacidade do cérebro se adaptar e moldar quando é sujeito a novos estímulos, quer a nível estrutural quer a nível funcional, envolvendo mecanismos celulares e moleculares de formação de sinapses. [55] O fator neurotrófico cerebral (BDNF) é um mediador imprescindível da função e da vitalidade neuronal, pela manutenção da neurogénese e da neuroplasticidade e, como a sua expressão é

abundante no córtex cerebral e no hipocampo, é também associado a processos de aprendizagem e de memória. A regulação do BDNF poderá ser afetada negativamente pela dieta rica em gorduras saturadas e em açúcar, contudo, tais interações e mecanismos são ainda desconhecidos. [4]

O consumo elevado de açúcares refinados, que são compostos essencialmente por glicose, pode conduzir a hiperglicemia e a danos vasculares. [56] Episódios agudos de hiperglicemia mostraram ter efeitos adversos na velocidade de processamento de informação, na memória e na atenção em doentes diabéticos. [57] Altos níveis de hemoglobina glicada em diabéticos estão também associados a uma eficiência psicomotora e motora mais reduzida, assim como a um maior nível de atrofia cerebral. [56],[58]

O elevado consumo de comidas processadas foi associado a malefícios na saúde, tendo estudos esclarecido tais consequências com o facto de, nestes produtos, se encontrarem um conjunto de compostos designados por produtos finais da glicosilação avançada (AGE) e da lipoxidação avançada (ALE), que são proteínas não enzimáticas, com um precursor comum, formadas através de processos nos quais, geralmente, o *stress* oxidativo está presente. Estes elementos têm um papel patogénico na progressão de várias doenças oxidativas ao induzirem efeitos nefrotóxicos, inflamação e *stress* oxidativo, promovendo assim doenças cardiovasculares, neurológicas e diabetes. [59]

Consequências da Obesidade no Desempenho Cognitivo

Recentemente, vários estudos têm-se debruçado sobre a possibilidade da obesidade constituir um fator de risco para o aceleramento do declínio cognitivo e, de facto, em ensaios com adultos, foi demonstrado que existe uma relação negativa entre esta patologia e a manutenção do desempenho cognitivo. Diversos fatores foram considerados, desde o índice

de massa corporal [60]–[62], o perímetro abdominal e o índice cintura-anca [63] em adultos de meia idade e idosos, tendo sido observado, numa relação direta, défices na performance cognitiva, na aprendizagem, na memória e em funções executivas, impacto este que tende a acumular-se durante a vida do adulto. Para além destes efeitos, a própria estrutura do cérebro pode sofrer modificações com a obesidade. Foi evidenciado que uma das principais consequências a nível estrutural é a atrofia cerebral, sendo o hipocampo e o lobo pré-frontal duas áreas especialmente afetadas por esta patologia. [64]–[66]

Resistência à Insulina no Desempenho Cognitivo

A resistência à insulina aparenta ter uma relação negativa com a função cognitiva, sobretudo a nível da memória dependente do hipocampo. A relação entre hiperglicemia e o declínio cognitivo num diabético ainda não é totalmente entendida, mas pode ser explicada por um ambiente oxidativo exagerado induzido pela glicose, e/ou pelo facto de um diabético possuir níveis basais de citocinas inflamatórias mais elevados do que os de um indivíduo saudável, tornando-se uma hiperglicemia mínima adicional o suficiente para afetar as funções cognitivas. [67]

Discussão e Conclusão

O principal objetivo deste artigo de revisão era explorar a possível relação entre a dieta mediterrânica e os seus benefícios para a saúde.

Com a análise dos diferentes estudos, acima abordados, diversas são as evidências que suportam os benefícios desta dieta, nomeadamente a nível mental em indivíduos idosos saudáveis ou com algum nível de disfunção cognitiva. Estes devem-se à ação sinérgica de uma multiplicidade de nutrientes presentes na dieta que, devido às suas propriedades antioxidantes diretas ou indiretas, conferem proteção celular particularmente importante a nível cerebral, visto este ser um órgão extremamente sensível ao *stress* oxidativo.

Em contrapartida, alguns estudos apresentaram resultados inconclusivos face à possível relação entre este padrão alimentar e a saúde mental no idoso.

É importante referir que, uma vez que diferentes estudos utilizam diferentes variáveis, como por exemplo o tempo, o espaço, a idade, as condições socioeconómicas e mesmo os métodos de avaliação cognitiva, a interpretação dos resultados e o cruzamento de dados entre os mesmos podem ficar condicionados.

Por tudo o exposto, na minha opinião, a adoção da dieta mediterrânica como padrão alimentar apresenta múltiplos benefícios que salientam o potencial terapêutico desta dieta na promoção de um envelhecimento cognitivo saudável e de uma maior qualidade de vida, devendo ser encarada como um exemplo, em oposição à dieta ocidental vulgarizada atualmente, que está relacionada com *outcomes* negativos para a saúde.

Bibliografia

- [1] M. Nestle, “Mediterranean diets: Historical and research overview,” *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 61, no. 6 SUPPL. 1995.
- [2] T. Luck, M. Lupp, S. Briel, and S. G. Riedel-Heller, “Incidence of mild cognitive impairment: A systematic review,” *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, vol. 29, no. 2, pp. 164–175, 2010.
- [3] R. L. Maher, J. T. Hanlon, and E. R. Hajjar, “Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly Robert,” *Expert Opin Drug Saf.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–11, 2014.
- [4] H. Francis and R. Stevenson, “The longer-term impacts of Western diet on human cognition and the brain,” *Appetite*, vol. 63, pp. 119–128, 2013.
- [5] S. E. Kanoski and T. L. Davidson, “Western Diet Consumption and Cognitive Impairment: Links to Hippocampal Dysfunction and Obesity,” vol. 103, no. 1, pp. 59–68, 2011.
- [6] I. Blasko, M. Stampfer-Kountchev, P. Robatscher, R. Veerhuis, P. Eikelenboom, and B. Grubeck-Loebenstein, “How chronic inflammation can affect the brain and support the development of Alzheimer’s disease in old age: The role of microglia and astrocytes,” *Ageing Cell*, vol. 3, no. 4, pp. 169–176, 2004.
- [7] W. C. Willett *et al.*, “Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 61, no. 6S, p. 1402S–1406S, 1995.
- [8] M. Yannakouli, M. Kontogianni, and N. Scarmeas, “Cognitive health and Mediterranean Diet: Just diet or lifestyle pattern?,” *Ageing Res. Rev.*, vol. 20, no. 2015, pp. 74–78, 2015.
- [9] A. Keys, “Mediterranean diet and public health: Personal reflections,” *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 61, no. 6 SUPPL. 1995.
- [10] A. Bach-Faig *et al.*, “Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates,” *Public Health Nutr.*, vol. 14, no. 12A, pp. 2274–2284, 2011.
- [11] “Mediterranean diet - intangible heritage - Culture Sector - UNESCO.” [Online]. Available:

<https://ich.unesco.org/en/RI/mediterranean-diet-00884>. [Accessed: 16-Mar-2018].

- [12] M. Bullo, R. Lamuela-Raventos, and J. Salas-Salvado, “Mediterranean Diet and Oxidation: Nuts and Olive Oil as Important Sources of Fat and Antioxidants,” *Curr. Top. Med. Chem.*, vol. 11, no. 14, pp. 1797–1810, 2011.
- [13] M. Urpi-Sarda *et al.*, “Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis,” *Pharmacol. Res.*, vol. 65, no. 6, pp. 577–583, 2012.
- [14] R. Hoffman and M. Gerber, “Can rapeseed oil replace olive oil as part of a Mediterranean-style diet?,” *Br. J. Nutr.*, vol. 112, no. 11, pp. 1882–95, 2014.
- [15] C. Valls-Pedret *et al.*, “Polyphenol-rich foods in the mediterranean diet are associated with better cognitive function in elderly subjects at high cardiovascular risk,” *J. Alzheimer’s Dis.*, vol. 29, no. 4, pp. 773–782, 2012.
- [16] R. Tsao, “Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols,” *Nutrients*, vol. 2, no. 12, pp. 1231–1246, 2010.
- [17] A. Trichopoulou *et al.*, “Mediterranean diet and cognitive decline over time in an elderly Mediterranean population,” *Eur. J. Nutr.*, vol. 54, no. 8, pp. 1311–1321, 2015.
- [18] C. Féart, C. Samieri, and P. Barberger-Gateau, “Mediterranean diet and cognitive function in older adults,” *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, vol. 13, no. 1, pp. 14–18, 2010.
- [19] C. Valls-Pedret *et al.*, “Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline,” *JAMA Intern. Med.*, vol. 175, no. 7, p. 1094, 2015.
- [20] V. Danthiir, N. R. Burns, T. Nettelbeck, C. Wilson, and G. Wittert, “The older people, omega-3, and cognitive health (EPOCH) trial design and methodology: a randomised, double-blind, controlled trial investigating the effect of long-chain omega-3 fatty acids on cognitive ageing and wellbeing in cognitively healthy older ad,” *Nutr. J.*, vol. 10, no. 1, p. 117, 2011.

- [21] E. H. Martínez-Lapiscina *et al.*, “Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial.,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 84, no. 12, pp. 1318–25, 2013.
- [22] C. Virruso, G. Accardi, G. Colonna-Romano, G. Candore, S. Vasto, and C. Caruso, “Nutraceutical Properties of Extra-Virgin Olive Oil: A Natural Remedy for Age-Related Disease?,” *Rejuvenation Res.*, vol. 17, no. 2, pp. 217–220, 2014.
- [23] G. Buckland and C. A. Gonzalez, “The role of olive oil in disease prevention: a focus on the recent epidemiological evidence from cohort studies and dietary intervention trials.,” *Br. J. Nutr.*, vol. 113 Suppl, pp. S94–101, 2015.
- [24] S. Granados-Principal, J. L. Quiles, C. L. Ramirez-Tortosa, P. Sanchez-Rovira, and M. C. Ramirez-Tortosa, “Hydroxytyrosol: From laboratory investigations to future clinical trials,” *Nutr. Rev.*, vol. 68, no. 4, pp. 191–206, 2010.
- [25] C. L. Huang and B. E. Sumpio, “Olive Oil, the Mediterranean Diet, and Cardiovascular Health,” *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 207, no. 3, pp. 407–416, 2008.
- [26] J. Rodríguez-Morató, L. Xicota, M. Fitó, M. Farré, M. Dierssen, and R. De La Torre, “Potential role of olive oil phenolic compounds in the prevention of neurodegenerative diseases,” *Molecules*, vol. 20, no. 3, pp. 4655–4680, 2015.
- [27] S. H. Omar, “Oleuropein in olive and its pharmacological effects,” *Sci. Pharm.*, vol. 78, no. 2, pp. 133–154, 2010.
- [28] M. J. Killeen, M. Linder, P. Pontoniere, and R. Crea, “NF- κ B signaling and chronic inflammatory diseases: Exploring the potential of natural products to drive new therapeutic opportunities,” *Drug Discov. Today*, vol. 19, no. 4, pp. 373–378, 2014.
- [29] J. A. González-Correa, M. D. Navas, J. A. Lopez-Villodres, M. Trujillo, J. L. Espartero, and J. P. De La Cruz, “Neuroprotective effect of hydroxytyrosol and hydroxytyrosol acetate in rat brain slices subjected to hypoxia-reoxygenation,” *Neurosci. Lett.*, vol. 446, no. 2–3, pp. 143–

146, 2008.

- [30] Y. J. Surh, “Nrf2, an essential component of cellular stress response, as a potential target of hormetic phytochemicals,” *J. Food Drug Anal.*, vol. 20, no. SUPPL.1, pp. 217–219, 2012.
- [31] J. A. Barbour, P. R. C. Howe, J. D. Buckley, J. Bryan, and A. M. Coates, “Nut consumption for vascular health and cognitive function,” *Nutr. Res. Rev.*, vol. 27, no. 1, pp. 131–158, 2014.
- [32] S. Aïd, S. Vancassel, C. Poumès-Ballihaut, S. Chalon, P. Guesnet, and M. Laviolle, “Effect of a diet-induced n-3 PUFA depletion on cholinergic parameters in the rat hippocampus,” *J. Lipid Res.*, vol. 44, no. 8, pp. 1545–1551, 2003.
- [33] M. G. Traber and J. F. Stevens, “Vitamin C and E: Beneficial effects from a mechanistic perspective,” *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 51, no. 5, pp. 1000–1013, 2011.
- [34] L. J. Machlin and A. Bendich, “Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients,” *Faseb*, vol. 1, no. 6, pp. 4414–5, 1987.
- [35] S. C. Cunnane, M. Plourde, F. Pifferi, M. Bégin, C. Féart, and P. Barberger-Gateau, “Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer’s disease,” *Prog. Lipid Res.*, vol. 48, no. 5, pp. 239–256, 2009.
- [36] P. A. Dacks, D. W. Shineman, and H. M. Fillit, “Current evidence for the clinical use of long-chain polyunsaturated N-3 fatty acids to prevent age-related cognitive decline and Alzheimer’s disease,” *J. Nutr. Heal. Aging*, vol. 17, no. 3, pp. 240–251, 2013.
- [37] H. Sies and W. Stahl, “Vitamins E and C, β -carotene, and other carotenoids as antioxidants,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 62, p. 1315S–1321S, 1995.
- [38] J. Chen and M. J. Berry, “Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases,” *J. Neurochem.*, vol. 86, no. 1, pp. 1–12, 2003.
- [39] R. Mayeux and Y. Stern, “Genetic epidemiology of Alzheimer disease,” *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, vol. 20, no. 0893–0341 (Print), pp. S58–S62, 2006.

- [40] M. Prince *et al.*, “The Global Impact of Dementia an Analysis of Prevalence, incidence, Cost and Trends,” *World Alzheimer Rep.* 2015, 2015.
- [41] F. Gómez-Pinilla, “Brain foods: the effects of nutrients on brain function,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 9, no. july, pp. 568–578, 2008.
- [42] V. Chauhan and A. Chauhan, “Oxidative stress in Alzheimer’s disease,” *Pathophysiology*, vol. 13, no. 3, pp. 195–208, 2006.
- [43] K. Cui, X. Luo, K. Xu, and M. R. Ven Murthy, “Role of oxidative stress in neurodegeneration: Recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants,” *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, vol. 28, no. 5, pp. 771–799, 2004.
- [44] T. a Manolio, J. E. Bailey-Wilson, and F. S. Collins, “Genes, environment and the value of prospective cohort studies,” *Nat Rev Genet*, vol. 7, pp. 812–820, 2006.
- [45] C. C. Tangney, M. J. Kwasny, H. Li, R. S. Wilson, D. A. Evans, and M. C. Morris, “Adherence to a Mediterranean-type dietary pattern and cognitive decline in a community population,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 93, no. 3, pp. 601–607, 2011.
- [46] C. Samieri, O. I. Okereke, E. E. Devore, and F. Grodstein, “Long-Term Adherence to the Mediterranean Diet Is Associated with Overall Cognitive Status, but Not Cognitive Decline, in Women,” *J. Nutr. Nutr. Epidemiol.*, no. 16, pp. 493–499, 2013.
- [47] R. O. Roberts *et al.*, “Vegetables , Unsaturated Fats , Moderate Alcohol Intake , and Mild Cognitive Impairment,” pp. 413–423, 2010.
- [48] N. Scarmeas, Y. Stern, R. Mayeux, J. Manly, N. Schupf, and J. A. Luchsinger, “Mediterranean Diet and Mild Cognitive Impairment,” *Jama*, vol. 66, no. 2, pp. 216–225, 2009.
- [49] E. Kesse-guyot *et al.*, “Mediterranean diet and cognitive function : a French study,” pp. 369–376, 2013.
- [50] E. Olsson, B. Karlstrom, L. Kilander, L. Byberg, T. Cederholm, and P. Sjogren, “Dietary patterns and cognitive dysfunction in a 12-year follow-up study of 70 year old men.,” *J.*

Alzheimers. Dis., vol. 43, no. 1, pp. 109–119, 2015.

- [51] E. Tourlouki, A.-L. Matalas, and D. B. Panagiotakos, “Dietary habits and cardiovascular disease risk in middle-aged and elderly populations: a review of evidence.,” *Clin. Interv. Aging*, vol. 4, pp. 319–30, 2009.
- [52] F. Sofi, R. Abbate, G. F. Gensini, and A. Casini, “Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health : an updated systematic review and meta-analysis 1 , 2,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 92, pp. 1189–1196, 2010.
- [53] L. Ulmann, V. Mimouni, S. Roux, R. Porsolt, and J. P. Poisson, “Brain and hippocampus fatty acid composition in phospholipid classes of aged-relative cognitive deficit rats,” *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids*, vol. 64, no. 3, pp. 189–195, 2001.
- [54] C. M. Studzinski *et al.*, “Effects of short-term Western diet on cerebral oxidative stress and diabetes related factors in APP x PS1 knock-in mice,” *J. Neurochem.*, vol. 108, no. 4, pp. 860–866, 2009.
- [55] R. Molteni, R. J. Barnard, Z. Ying, C. K. Roberts, and F. Gómez-Pinilla, “A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning,” *Neuroscience*, vol. 112, no. 4, pp. 803–814, 2002.
- [56] C. T. Kodl and E. R. Seaquist, “Cognitive dysfunction and diabetes mellitus,” *Endocr. Rev.*, vol. 29, no. 4, pp. 494–511, 2008.
- [57] A. Sommerfield, I. Deary, and B. Frier, “Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 27, no. 10, pp. 2335–2340, 2004.
- [58] V. L. Starr and A. Convit, “Diabetes, Sugar-Coated but Harmful to the Brain,” *NIH*, vol. 6, no. 9, pp. 2166–2171, 2007.
- [59] G. Vistoli, D. De Maddis, A. Cipak, N. Zarkovic, M. Carini, and G. Aldini, “Advanced glycooxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): An overview of their

- mechanisms of formation,” *Free Radic. Res.*, vol. 47, no. S1, pp. 3–27, 2013.
- [60] M. F. Elias, P. K. Elias, L. M. Sullivan, P. A. Wolf, and R. B. D’Agostino, “Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: The Framingham heart study,” *Int. J. Obes.*, vol. 27, no. 2, pp. 260–268, 2003.
- [61] M. Cournot *et al.*, “Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women,” *Neurology*, vol. 67, no. 7, pp. 1208–1214, 2006.
- [62] S. Sabia, M. Kivimaki, M. J. Shipley, M. G. Marmot, and A. Singh-Manoux, “Body mass index over the adult life course and cognition in late\midlife: the Whitehall II Cohort Study,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 89, no. 2, pp. 601–607, 2009.
- [63] J. Gunstad, A. Lhotsky, C. R. Wendell, L. Ferrucci, and A. B. Zonderman, “Longitudinal examination of obesity and cognitive function: Results from the baltimore longitudinal study of aging,” *Neuroepidemiology*, vol. 34, no. 4, pp. 222–229, 2010.
- [64] S. J. Brooks *et al.*, “Late-life obesity is associated with smaller global and regional gray matter volumes: A voxel-based morphometric study,” *Int. J. Obes.*, vol. 37, no. 2, pp. 230–236, 2013.
- [65] M. Fotuhi, D. Do, and C. Jack, “Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing,” *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 8, no. 4, pp. 189–202, 2012.
- [66] C. A. Raji *et al.*, “Brain structure and obesity,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 31, no. 3, pp. 353–364, 2010.
- [67] C. E. Greenwood and G. Winocur, “High-fat diets, insulin resistance and declining cognitive function,” *Neurobiol. Aging*, vol. 26, no. SUPPL., pp. 42–45, 2005.