



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SANDRINA MICAELA PEDRO RODRIGUES

***VITAMINAS E OLIGOELEMENTOS E COGNIÇÃO
NO IDOSO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO
Dr. JOÃO PEDRO GOMES

Abril/2019

VITAMINAS E OLIGOELEMENTOS E COGNIÇÃO NO IDOSO

Sandrina M. P. Rodrigues¹, João P. Gomes^{1,2}, Manuel T. M. Veríssimo^{1,2}

1- Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

2- Hospitais da Universidade de Coimbra - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Sandrina Micaela Pedro Rodrigues

E-mail: sandrinarodrigues4@hotmail.com

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Polo III, Ciências da Saúde

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra

Portugal

Índice

Resumo.....	4
Abstract.....	5
Lista de Abreviaturas.....	6
Introdução.....	7
Materiais e Métodos.....	9
Envelhecimento e Nutrição.....	10
Malnutrição no Idoso.....	11
Micronutrientes.....	15
Vitaminas.....	16
Minerais.....	21
Micronutrientes e função cognitiva.....	25
Envelhecimento e <i>stress</i> oxidativo: Importância dos antioxidantes para a função cerebral e cognição.....	26
Vitamina C.....	29
Vitamina E.....	29
Vitaminas do complexo B.....	31
Vitamina D.....	35
Zinco.....	37
Selênio.....	39
Ferro.....	40
Conclusão.....	42
Referências Bibliográficas.....	44

Resumo

Com o crescente envelhecimento demográfico da população a nível mundial, assiste-se a um aumento da prevalência das doenças crónicas e dos encargos para os indivíduos, famílias e sistemas nacionais de saúde. Entre as doenças crónicas associadas com a idade, o declínio na função cognitiva é um dos mais prementes desafios em saúde, comprometendo a funcionalidade e autonomia do indivíduo, e levando, em última instância, à necessidade de institucionalização dos doentes.

A nutrição, juntamente com o estilo de vida, é amplamente aceite como um determinante chave do estado de saúde. Numerosos estudos epidemiológicos têm sugerido o importante papel do estado nutricional adequado, particularmente no que se refere aos micronutrientes (vitaminas e oligoelementos), como elemento preventivo da perda de capacidades cognitivas e, do surgimento e progressão de doenças neurodegenerativas. Intervenções nutricionais que visem assegurar a ingestão adequada de micronutrientes, podem fornecer estratégias preventivas em fases muito precoces do declínio cognitivo e da demência.

Embora atualmente os idosos tenham, em regra geral, uma vida mais longa e mais saudável, o envelhecimento associa-se a diversas alterações fisiológicas e psicológicas que, conjuntamente com outros fatores, influenciam as necessidades e estado nutricionais deste grupo. De facto, a ingestão sub-ótima de micronutrientes é comum entre os idosos, sendo que os que estão institucionalizados e hospitalizados são especialmente mais vulneráveis.

Segundo o que está descrito na literatura, dois grupos principais de micronutrientes são abordados frequentemente pela sua relação com a função cognitiva: as vitaminas que reduzem a homocisteína e os antioxidantes. Deficiências em antioxidantes, como vitaminas C, E, zinco e selénio, vitaminas do complexo B (especialmente ácido fólico, B6, B12) e vitamina D parecem contribuir (ou mesmo promover) para o declínio cognitivo. O papel do ferro na função cerebral também é amplamente descrito. O aumento do ferro livre no cérebro correlaciona-se com comprometimento neuronal e com o prejuízo cognitivo. Assim, múltiplos estudos sugerem que a melhoria e restabelecimento adequado do nível de micronutrientes, sobretudo se de longa duração e através de uma dieta equilibrada, podem beneficiar a cognição e retardar o aparecimento de défice cognitivo e de demência.

Palavras-chave: cognição, declínio cognitivo, micronutrientes, vitaminas, oligoelementos, minerais, idoso.

Abstract

With the increasing demographic aging of the population worldwide, there is an increase in the prevalence of chronic diseases and the burden on individuals, families and national health systems. Among chronic diseases associated with age, the decline in cognitive function is one of the most pressing health challenges, compromising the individual's functionality and autonomy and ultimately leading to the need for institutionalized care.

Nutrition, along with lifestyle, is now widely accepted as a key determinant of health *status*. Numerous epidemiological studies have suggested the important role of adequate nutritional *status*, particularly with regard to micronutrients (vitamins and trace elements), as a preventive of the loss of cognitive abilities with aging and the onset and progression of neurodegenerative diseases. This is of great relevance, since diet is a modifiable risk factor. Nutritional interventions to ensure adequate intake of micronutrients can provide preventive strategies at very early stages of cognitive decline and dementia, especially since the therapies available so far have limited efficacy.

Although older people generally have a longer and healthier life, aging is associated with a series of physiological and psychological changes that, together with other factors, such as the progression of chronic diseases, influence nutritional needs and *status* of this population group. In fact, the sub-optimal intake of micronutrients is common among the elderly, with those institutionalized and hospitalized being especially vulnerable.

In current epidemiological and scientific evidence, two major groups of micronutrients are often addressed by their relation to cognitive function: vitamins that reduce homocysteine and antioxidants. Deficiencies in antioxidants, such as vitamins C, E, zinc and selenium, B vitamins (especially folic acid, B6, B12) and vitamin D appear to contribute to or even promote cognitive decline. The role of iron in brain function is also widely described, with an increase of free iron in the brain correlating with neuronal damage and cognitive impairment. Thus, multiple studies suggest that adequate improvement and reestablishment of micronutrient *status*, especially if long-lasting and through a balanced diet, may benefit cognition and delay the onset of cognitive decline and dementia.

Keywords: cognition, cognitive decline, micronutrients, vitamins, trace elements, minerals, elderly.

Lista de Abreviaturas

AA – Ácido ascórbico
AP-1 – Proteína ativadora 1
APOE e4 – Apolipoproteína E4
CH2-THF – 5-10-metilenotetrahidrofolato
CH3-THF – 5-metiltetrahidrofolato
DA – Doença de *Alzheimer*
DCL – Défice Cognitivo Ligeiro
DP – Doença de *Parkinson*
DV – Demência vascular
GABA – Ácido gama-aminobutírico
GPx – Glutaciona peroxidase
GSH – Glutaciona
IMC – Índice de massa corporal
LDL – Lipoproteínas de baixa densidade
MNA – *Mini Nutritional Assessment*
MTHFR – Metilenotetrahidrofolato redutase
NAD – Nicotinamida adenina dinucleotídeo
NADP – Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NFkB – Factor nuclear kappa B
NMDA – N-metil D-aspartato
OMS – Organização Mundial de Saúde
PMSQ – *Pfeiffer's Mental Status Questionnaire*
RM – Ressonância magnética
ROS – Espécies reativas de oxigênio
SAM – S-adenosilmetionina
SeP – Selenoproteína P
SOD – Superóxido dismutase
ZnT – Proteínas transportadoras de zinco

Introdução

O envelhecimento progressivo da população é uma realidade demográfica a nível mundial. Consequentemente, as doenças crónicas associadas ao envelhecimento, nomeadamente o declínio cognitivo e a demência, tornar-se-ão cada vez mais comuns, acarretando sofrimento pessoal, exigências de cuidados por parte da família e elevados custos de institucionalização e assistência médica. (1-3)

As funções cognitivas que tendem a declinar com a idade incluem a memória, a atenção, a linguagem, as funções executivas, a organização espacial e a representação mental, que constituem a base do pensamento, ação e comunicação. (2,3) Com o envelhecimento muitos idosos desenvolvem um Défice Cognitivo Ligeiro (DCL). No entanto, com o tempo, a prevalência de demência aumenta, sendo estimada em 13% em idosos com mais de 72 anos. (4)

Existem diversas formas conhecidas de demência, sendo a Doença de Alzheimer (DA) a forma mais comum (70% de todos os casos), com uma prevalência de 32% em idosos com mais de 85 anos (4). A DA é uma doença neurodegenerativa insidiosa com alterações ao nível do funcionamento global do indivíduo e com progressão até dependência total de cuidados. A demência vascular (DV) constitui outra forma de demência (15-25% de todos os casos), afetando os pequenos vasos cerebrais, muitas vezes com pequenos múltiplos enfartes e dano do tecido cerebral. (2)

Os fatores de risco para a DA e outras formas de demência incluem um componente genético, sendo o alelo apolipoproteína E4 (APOE e4) o polimorfismo de risco mais conhecido. No entanto, os fatores de risco são cada vez mais associados a fatores comportamentais e de estilo de vida, inclusive pelos seus efeitos vasculares (particularmente no território cerebral), comuns a outras doenças vasculares. Estes fatores incluem o tabagismo, a inatividade física, a atividade social deficitária, a dieta pobre, a hipertensão arterial, a obesidade, a diabetes, a aterosclerose, os acidentes vasculares cerebrais, os acidentes isquémicos transitórios e a doença cardíaca. Todos estes aumentam o risco de demência ao promoverem inflamação, doença vascular cerebral, lesões da substância branca, esclerose hipocampal e disfunção mitocondrial. (2,5,6)

É largamente aceite que a dieta, juntamente com um estilo de vida adequado, tem um papel importante no envelhecimento saudável. De facto, uma dieta rica em gorduras insaturadas, frutas frescas e verduras, e pobre em açúcares adicionados, sal e alimentos altamente processados está associada a uma diminuição do risco de desenvolver declínio cognitivo e doenças neurodegenerativas. O benefício dos planos alimentares na prevenção

do declínio cognitivo é suportado por dados publicados regularmente e que podem alicerçar estratégias preventivas em fases precoces e ainda assintomáticas destas condições. A possibilidade da intervenção nutricional ser potencialmente protetora é uma perspectiva convidativa. Recentemente, diversos grupos de trabalho centraram a sua investigação no estudo da fase precoce do declínio cognitivo, particularmente nos fatores de risco vasculares modificáveis, nomeadamente da dieta. (1,6,7)

A dieta é composta macronutrientes e micronutrientes. Os macronutrientes – hidratos de carbono, proteínas e lipídios – fornecem as necessidades calóricas diárias. Os micronutrientes – vitaminas e oligoelementos – desempenham um conjunto de funções na regulação da homeostasia do organismo, sendo fundamentais para inúmeras vias metabólicas e o seu défice acarreta consequências deletérias, nomeadamente no domínio da cognição. (1,2)

Os défices nutricionais são comuns na população em geral e podem dever-se a uma insuficiente ingestão, a perdas orgânicas ou ao aumento das necessidades fisiológicas. Os idosos constituem um grupo populacional especialmente suscetível a malnutrição. A ingestão adequada de micronutrientes, quer consequente a uma dieta adequada, quer através da suplementação, poderá beneficiar particularmente este grupo etário. É reconhecido que micronutrientes específicos, como vitaminas do grupo B e micronutrientes antioxidantes, se associam à neuroprotecção. (1-3,8)

Este trabalho de revisão tem por objetivo sistematizar a evidência científica atual sobre a relação entre o *status* de micronutrientes (vitaminas e oligoelementos) e a cognição no idoso, identificar quais os micronutrientes determinantes na manutenção da função cognitiva no envelhecimento e os respetivos papéis fisiológicos conhecidos.

Materiais e Métodos

Para a realização da presente revisão foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (MEDLINE), considerando-se artigos científicos de investigação e artigos de revisão acerca do presente tema. A pesquisa tomou lugar no período entre julho de 2018 e março de 2019, tendo sido utilizadas diferentes combinações das seguintes palavras-chave: “aged”, “cognition”, “cognitive decline”, “micronutrients”, “vitamins”, “trace elements”. Os artigos foram selecionados de acordo com o ano de publicação (publicados entre 2004 e 2019), idioma de publicação (inglês e português) e pertinência para o presente trabalho. No processo de seleção foram analisados os títulos e resumos e texto integral quando relevante. Foram também incluídos artigos referenciados nas publicações originalmente selecionadas, os quais apesar de não cumprirem na totalidade os critérios de inclusão, assumiam-se importantes para o trabalho. Adicionalmente, foram também consultados livros de texto no âmbito da Geriatria e Nutrição, e a informação disponibilizada por alguns *websites*, nomeadamente da Organização Mundial de Saúde e Direção-Geral de Saúde, perfazendo um total de 59 referências a citar.

Envelhecimento e Nutrição

As pessoas com mais de 65 anos estão-se a tornar uma percentagem significativa da população mundial e particularmente o número de idosos com mais de 85 anos tem apresentado um crescimento mais acelerado. Devido a melhores condições de saúde, a uma melhoria do *status* socioeconómico e à prática de comportamentos saudáveis, a esperança de vida aumentou e as taxas de mortalidade por todas as causas diminuíram. Estes fatores, conjuntamente com a diminuição das taxas de fertilidade, contribuíram para o aumento da percentagem de indivíduos na faixa etária geriátrica. (9-11) Dados do “Índice Global de Envelhecimento, 2013” apontam para uma percentagem de 26,6% de idosos em Portugal, expectando-se que esse valor aumente para 40,4% até 2050 (Figura 1). (12)

Embora muitos idosos tenham hoje uma esperança de vida mais longa e mais saudável, o envelhecimento está associado a uma série de alterações fisiológicas e psicológicas que resulta num aumento da prevalência de diversas condições crónicas, como o declínio cognitivo e a demência, responsáveis por uma significativa parte dos encargos em saúde. No sentido de responder a esta nova realidade social e promover a manutenção da qualidade de vida no envelhecimento, a prevenção das doenças crónicas é uma estratégia essencial. (9-11)

Múltiplos fatores contribuem para o envelhecimento saudável, sendo o estado nutricional um dos seus principais determinantes. A malnutrição está associada ao aumento da necessidade de cuidados de saúde, maior permanência hospitalar e a disfunção imunológica, sendo reconhecida como um importante preditor de morbilidade e mortalidade. Muitas das doenças associadas ao envelhecimento são, em parte, o resultado de fatores dietéticos, alguns dos quais estabelecidos desde a infância.

A alimentação não é apenas decisiva para o bem-estar fisiológico, mas contribui, também, para a qualidade de vida social, cultural e psicológica. Em primeiro lugar, a nutrição tem um papel essencial na promoção da saúde e funcionalidade. Como estratégia secundária e terciária, a intervenção nutricional é uma abordagem que demonstrou ser eficaz no controlo e diminuição do risco de diversas doenças crónicas, entre as quais as que estão associadas ao declínio da função cognitiva, retardando a progressão da doença e reduzindo os seus sintomas. (13-15)

De facto, parece haver um crescente interesse mundial na importância da nutrição, particularmente na área da geriatria. Na última década, evidências amplas sugeriram que diferentes micronutrientes essenciais têm papéis importantes na promoção do envelhecimento saudável, até então desconhecidos. (13)

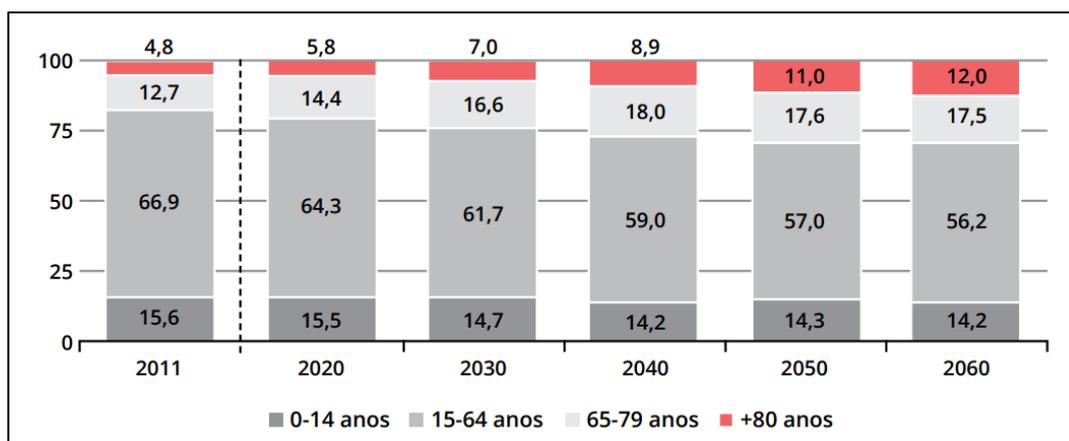


Figura 1 - Estrutura da população, por grandes grupos etários, 2011-2060 (dados de 2020 a 2060 são projeções) (21) (% da população)

Malnutrição no Idoso

A nutrição do idoso apresenta desafios únicos. As alterações fisiológicas e funcionais associadas ao processo de envelhecimento afetam as necessidades nutricionais. Os idosos são um grupo muito diversificado de indivíduos, particularmente vulnerável ao desenvolvimento de deficiências nutricionais. (16) Estudos em países desenvolvidos apontam para que 15 a 30% da população idosa tenha uma ingestão de nutrientes inferior às necessidades diárias recomendadas, sendo estes números mais elevados nos idosos institucionalizados e hospitalizados (17). A desnutrição, resultante do insuficiente suprimento de macro- e micronutrientes, é, assim, um problema frequente e grave entre os idosos. Adicionalmente, prevê-se que o número de idosos desnutridos ou em risco de desnutrição aumente de forma significativa, especialmente devido ao envelhecimento demográfico. (7)

Vários estudos demonstraram que as deficiências nutricionais desempenham um papel central na progressão das doenças crônicas, nomeadamente no declínio da função cognitiva e na demência. Por outro lado, a nutrição desempenha um papel importante na prevenção dessas patologias. Assim, os profissionais de saúde têm a oportunidade de intervir a nível nutricional, construindo programas de promoção da saúde e de envelhecimento saudável no sentido da manutenção da funcionalidade e da qualidade de vida. (9)

No entanto, as tentativas de fornecer uma nutrição adequada encontram muitos problemas práticos na população geriátrica. O conhecimento das necessidades nutricionais nos idosos é crescente, mas ainda inadequadamente investigado para estabelecer padrões

definidos. (13) Além disso, ainda não há instrumentos de avaliação abrangentes para definir a desnutrição em idosos, especialmente para défices de micronutrientes. O *Mini Nutritional Assessment* (MNA) é frequentemente aplicado em contextos de investigação e parece ser um melhor indicador de desnutrição do que o índice de massa corporal (IMC) isoladamente, mas não é usado rotineiramente em contextos populacionais. (7, 14) De facto, as alterações no estado nutricional entre os idosos são insidiosas e muitas vezes não são reconhecidas até alterações físicas pronunciadas serem evidentes. (15)

Diversas alterações na composição corporal durante o envelhecimento conduzem a uma diminuição das necessidades de energia e afetam os requisitos de nutrientes (macro e micronutrientes). A gordura corporal aumenta ao longo do tempo e a massa magra diminui devido a uma perda de músculo esquelético, muitas vezes acompanhada de excesso de peso. Este declínio da massa muscular inicia-se em média por volta da sétima década de vida. A atividade física e o dispêndio energético diminuem com o envelhecimento. O metabolismo basal decresce cerca de 2% por década. O metabolismo energético diminui igualmente devido a um declínio na atividade da Na⁺/K⁺-ATPase (bomba sódio potássio), redução do turnover de proteínas musculares e possivelmente também por alterações na permeabilidade da membrana mitocondrial. A termogénese induzida pelas refeições apresenta um atraso no seu pico, provavelmente devido a um atraso no esvaziamento gástrico. Assim, a necessidade de ingestão energética é menor na idade geriátrica. No entanto, as necessidades de micronutrientes permanecem. Este desequilíbrio pode levar a um suprimento inadequado de micronutrientes essenciais. (7, 10, 13, 15) Com efeito, as deficiências de micronutrientes (vitaminas e minerais) são comuns nos idosos e tendem a ser multifatoriais, refletindo as alterações físicas e fisiológicas, bem como influências psicossociais.

Podem sistematizar-se várias razões pelas quais os níveis de micronutrientes podem diminuir nos idosos (7, 10, 13, 15):

1. Como a ingestão geral de alimentos é frequentemente reduzida nos idosos, devido às menores necessidades energéticas globais, a quantidade de micronutrientes na dieta diminui concomitantemente.

2. A absorção e metabolismo de diversos micronutrientes estão frequentemente prejudicados na população geriátrica. Verifica-se um declínio inerente à idade na função fisiológica dos órgãos. A prevalência de gastrite atrófica aumenta com a idade, afetando mais de 30% dos indivíduos e motivando absorção significativamente menor de vitamina B12. Uma diminuição da expressão do recetor de cálcio e de vitamina D no duodeno

relacionada com a idade tem sido verificada. Além disso, a síntese de vitamina D na pele diminui com a idade.

3. Alterações no paladar e no olfato ocorrem com o envelhecimento. Está descrito que o aumento do odor e do sabor dos alimentos é responsável pelo seu apelo, o que, por sua vez, leva a aumentar a ingestão. Verificou-se que a densidade das papilas gustativas diminui com a idade e a capacidade de detetar e identificar os sabores dos alimentos deteriora-se paralelamente. Estima-se que mais de 85% das pessoas com mais de 80 anos de idade tenham grandes deficiências olfativas. Alterações sensoriais no paladar e olfato podem reduzir o prazer de comer, contribuindo para uma mudança nos hábitos alimentares. O resultado podem ser escolhas alimentares inadequadas, diminuição da ingestão de nutrientes, perda de peso e aumento da morbidade. A "anorexia do envelhecimento" é comum nos idosos, aumentando assim o risco de desnutrição.

4. Alterações na dentição, como perda de dentes, dentaduras mal ajustadas, produção diminuída de saliva e gengivite, podem comprometer a capacidade de mastigar e engolir, afetando assim a variedade de alimentos que podem ser consumidos.

5. A multimorbidade e, portanto, a polimedicação é comum em idosos, o que pode não só prejudicar o apetite, mas também ter potencial interação com a absorção, transporte, metabolismo e excreção de micronutrientes. Múltiplas condições médicas como hipertensão, obesidade, dislipidemia, osteoporose, obstipação, doenças cardíacas ou diabetes tipo 2 podem exigir a alteração ou restrição de determinados elementos da dieta e resultar em carências nutricionais. Por exemplo, o consumo reduzido de produtos de origem animal, recomendado para a prevenção de doenças cardiovasculares, exclui fontes de selênio e zinco. Refeições com alto teor de fibras e ácido fítico diminuem também a absorção de zinco. Recomendações para incluir mais cálcio na dieta em mulheres na pós-menopausa, resultam em competição entre cálcio e zinco na absorção intestinal. Por outro lado, a doença crónica pode induzir um aumento do turnover de nutrientes e o não ajustamento necessário na dieta pode prejudicar o estado nutricional.

6. Questões socioeconómicas e infra-estruturais também contribuem para a malnutrição neste grupo etário. Muitos idosos enfrentam preocupações financeiras associados a rendimentos limitados ou custos elevados dos cuidados de saúde, especialmente no caso de múltiplas condições crónicas ou doença aguda, bem como questões sociais, como analfabetismo ou pobreza. A viuvez, a mudança dos filhos para outra área geográfica e o isolamento social são realidades frequentes. O aumento da fragilidade, a imobilização e incapacidade funcional podem contribuir para dificuldade no

transporte e na compra e preparação dos alimentos e levar os idosos a ficarem em casa ou mais dependentes de serviços sociais que os auxiliem nas necessidades básicas.

7. Fatores psicológicos como a depressão, solidão e demência são comuns. O número de idosos a viverem sozinhos aumentou muito nas últimas décadas. Múltiplos estudos demonstram que comer sozinho afeta a ingestão de nutrientes. Idosos que vivem sozinhos e realizam as refeições sozinhos comem menos e têm maior risco nutricional do que aqueles que coabitam com outros.

8. Alguns subgrupos importantes de idosos exigem uma consideração especial:

1. Idosos institucionalizados que vivem em lares apresentam um risco malnutrição cerca de duas vezes maior do que os que vivem na comunidade. São um subgrupo tipicamente com aumento das necessidades metabólicas ou anorexia consequente a uma série de condições médicas que resultam na redução da ingestão de alimentos. Além disso o gasto energético é diminuído neste contexto. Também a diminuição da ingestão de líquidos é frequentemente observada. Em relação ao estado funcional, o comprometimento da função cognitiva, depressão e restrições na mobilidade são comorbidades frequentes neste subgrupo. Idosos hospitalizados têm igualmente maior prevalência ou risco de malnutrição, o que tem implicações prognósticas.
2. Mulheres idosas constituem outro subgrupo que também merece particular atenção. Da sua longa esperança de vida decorre uma maior oportunidade para desenvolver doenças relacionadas com a nutrição e, portanto, os requisitos nutricionais para as mulheres são de especial interesse. Além disso, após a menopausa, a utilização dos micronutrientes é afetada. Por exemplo, as concentrações de vitamina C apresentam uma diminuição gradual em todos os estádios de transição da menopausa, o que se correlaciona negativamente com o índice de massa corporal.
3. A fragilidade e / ou obesidade são estados que podem ser potenciados pelo envelhecimento. A fragilidade é um estado de diminuição do funcionamento físico que altera significativamente o estado nutricional da população idosa de ambos os sexos. Tem sido verificado que a prevalência de fragilidade é mais elevada entre os obesos (20,8%), seguida pelos que apresentam sobrepeso e peso normal. Esta realidade realça a necessidade de intervenções nutricionais direcionadas, já que deficiências específicas de micronutrientes podem ocorrer na ausência de desnutrição calórica.

Tomados em conjunto, os fatores que contribuem para a malnutrição e a própria malnutrição criam um círculo vicioso com prejuízos nutricionais e de saúde nos idosos. (7,10,13,15)

Micronutrientes

Os alimentos disponibilizam nutrientes sob a forma de macronutrientes, que fornecem energia (lípidos, hidratos de carbono e proteínas), e micronutrientes que, não fornecendo energia, possibilitam a utilização dos macronutrientes nos inúmeros processos fisiológicos e são os principais reguladores do metabolismo.

Os micronutrientes são elementos essenciais requeridos pelo organismo em pequenas quantidades. Enquanto os requisitos diários de macronutrientes são na ordem das gramas, os micronutrientes são necessários em quantidades geralmente inferiores a 100 miligramas por dia. Incluem compostos inorgânicos, os minerais, e compostos orgânicos, as vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis, não sendo sintetizados pelo organismo em quantidades adequadas às necessidades fisiológicas. (18)

Os micronutrientes são fundamentais e necessários para a manutenção do metabolismo e dos vários processos fisiológicos. Desempenham inúmeras funções nomeadamente enzimáticas, estruturais, no equilíbrio de fluídos, funções celulares e na neurotransmissão. Se o suprimento de micronutrientes através da dieta atende ou não às necessidades do organismo depende de algumas circunstâncias, como idade, estilo de vida e estado metabólico de uma forma geral. Por exemplo, dado o hipermetabolismo verificado na doença, é compreensível que quantidades adequadas de micronutrientes sejam essenciais para a capacidade de lidar com a resposta metabólica à mesma. (18,19)

As vitaminas e minerais são obtidos através da digestão e absorção dos macronutrientes dos alimentos. A absorção dá-se sobretudo a nível do intestino delgado por mecanismos passivos e transportadores próprios. Vários fatores afetam a biodisponibilidade das vitaminas e minerais, incluindo a presença ou ausência de outros nutrientes específicos, ácidos ou bases, fitatos e oxalatos. Os fármacos são absorvidos por vários mecanismos, mas muitas vezes por difusão passiva, podendo por isso partilhar ou competir com os mecanismos de absorção dos nutrientes a nível dos enterócitos. (20)

Vitaminas

As vitaminas são um grupo de compostos orgânicos, quimicamente diferentes uns dos outros. Estas têm uma variedade de funções no organismo, nomeadamente como cofatores, coenzimas, hormonas, estabilizadores da membrana celular, doadores e recetores de hidrogeniões e eletrões, regulando e participando em múltiplos processos metabólicos.

Para um composto ser designado vitamina, é necessário demonstrar que é passível de deficiência (hipovitaminose), a qual pode ser revertida restabelecendo o composto em falta. Sendo micronutrientes, as vitaminas são essenciais ao organismo em pequenas quantidades. Além da vitamina K e da biotina, que são produzidas pela flora intestinal, e da vitamina D, que é sintetizada durante a exposição da pele à luz solar, o organismo não consegue sintetizar vitaminas (21) e, assim, estas devem ser obtidas através da dieta em quantidades adequadas às necessidades fisiológicas. Frutas, legumes, frutos secos e cereais são fontes naturais especialmente ricas em vitaminas. Outras fontes incluem suplementos alimentares que contêm não apenas vitaminas isoladas, mas também combinações vitamínicas.

Tradicionalmente as vitaminas agrupam-se de acordo com um critério de solubilidade em lipossolúveis (vitaminas A, D, E, K) e hidrossolúveis (oito vitaminas do complexo B e a vitamina C). As vitaminas hidrossolúveis, pela sua fácil dissolução na água são, em geral, rapidamente excretadas pela urina. Por não serem armazenadas de forma eficaz, a ingestão regular é especialmente importante. As vitaminas lipossolúveis são absorvidas e transportadas juntamente com lípidos pela circulação linfática e a sua eliminação é geralmente por via fecal. Estas são facilmente armazenadas, maioritariamente no fígado e tecido adiposo, pelo que hipervitaminoses podem ocorrer mais facilmente.

A Tabela I apresenta as várias vitaminas e algumas particularidades específicas.

Tabela I – Vitaminas e suas características. (20,22)

	Vitâmeros*	Algumas funções relevantes	Dose diária recomendada (adultos)	Fontes alimentares concentradas
Vitamina A	Retinol, retinal, ácido retinóico, carotenóides, como o β-caroteno	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Essencial para a produção de rodopsina nos bastonetes da retina e por uma série de alterações responsáveis pela adaptação da visão no escuro; ▪ Produção lacrimal; ▪ Crescimento; ▪ Diferenciação celular; ▪ Embriogénese; ▪ Resposta imune. 	700 (♀) - 900 (♂) µg de retinol / dia	<u>Retinol:</u> Fígado, rim e vísceras Óleo de peixe e óleo de fígado de bacalhau Leite e ovos <u>B-caroteno:</u> Legumes e frutas: cenouras, pimentas vermelhas, espinafre, brócolos, tomates
Vitamina B1	Tiamina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Integra a coenzima tiamina pirofosfato, que está envolvida nos principais passos de descarboxilação nas seguintes vias: <ul style="list-style-type: none"> - Conversão de piruvato a acetil-CoA e α-cetoglutarato a succinil-CoA - Coenzima na via das pentoses - Descarboxilação de aminoácidos - Necessária para o metabolismo dos lípidos, hidratos de carbono e álcool. 	1.1 (♀) – 1.2 (♂) mg / dia	Cereais (incluindo cereais matinais e pão) Leguminosas Frutos secos (nozes) Carne de porco e outras carnes Legumes Leite
Vitamina B2	Riboflavina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Promoção do crescimento normal; ▪ Auxilia a síntese de eritrócitos, esteróides e glicogénio; ▪ Manutenção de membranas mucosas, pele, olhos e sistema nervoso; ▪ Auxilia a absorção de ferro. 	1.1 (♀) – 1.3 (♂) mg / dia	Ovos Leite e produtos lácteos Fígado e rim Extratos de levedura Cereais integrais e fortificados

Vitamina B3	Niacina/ ácido nicotínico, nicotinamida	<ul style="list-style-type: none"> Incorporada nas coenzimas de nucleótidos de piridina – NAD e NADP – envolvidas em numerosas reações de oxidação-redução, incluindo glicólise, metabolismo dos ácidos gordos e respiração celular. 	14 (♀) – 16 (♂) mg / dia	Carne Farinha de trigo Farinha de milho Ovos Leite
Vitamina B5	Ácido pantoténico	<ul style="list-style-type: none"> Integra a coenzima A (CoA) e, como tal, está envolvido no ciclo de Krebs. O 4'-fosfopanteteína, seu derivado, faz parte da proteína transportadora de grupos acilo. É essencial para reações envolvidas no metabolismo de hidratos de carbono e lipídios. 	5 mg / dia	Carne Ovos Vísceras Amendoim Vegetais verdes Abacate
Vitamina B6	Piridoxina, piridoxamina/pi ridoxol, piridoxal	<ul style="list-style-type: none"> Os três vitâmeros podem ser convertidos na coenzima piridoxal fosfato, que está envolvida no metabolismo dos aminoácidos. Síntese de cetoácidos; de aminoácidos não essenciais; de aminas biologicamente ativas como neurotransmissores (adrenalina, noradrenalina, serotonina e ácido gama-aminobutírico) e histamina; de porfirina, incluindo hemoglobina. Envolvida na conversão do glicogénio em glicose nos músculos, na conversão do triptofano em niacina e no metabolismo hormonal. 	1,3 mg / dia 1,5 (♀) – 1,7 (♂) mg / dia, se >50 anos	Carne Cereais integrais Cereais fortificados Bananas Nozes Leguminosas
Vitamina B7	Biotina	<ul style="list-style-type: none"> É uma coenzima para várias carboxilases envolvidas na síntese e metabolismo de ácidos gordos, na gliconeogénese e no metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada. 	30,0 µg / dia	Fígado Rim Leite Ovos Lactícínios

Vitamina B9	Ácido fólico, ácido folínico	<ul style="list-style-type: none"> Os folatos estão envolvidos em reações como a síntese de purinas, pirimidinas, glicina e metionina, essenciais para a síntese de DNA e RNA. Essencial na produção e maturação dos eritrócitos e leucócitos. 	400 µg /dia	>100µg / porção: couve de bruxelas, couve, espinafre 50-100µg / porção: pão fortificado e cereais matinais, brócolos, repolho, couve-flor, grão de bico, feijão-verde, alface, rins, feijão, ervilhas
Vitamina B12	Cobalamina	<ul style="list-style-type: none"> Regeneração de coenzimas do folato; Mielinização normal; Síntese de metionina a partir de homocisteína. 	2,4 µg /dia	Carne Ovos Leite e produtos lácteos Peixe
Vitamina C	Ácido ascórbico, ácido dihidroascórbico	<ul style="list-style-type: none"> Poderoso agente redutor (antioxidante) essencial para muitas reações de redução-oxidação. Essencial para a síntese de colágeno, a principal proteína do tecido conjuntivo e para a manutenção dos músculos, tendões, artérias, ossos e pele. Necessária para a hidroxilação da dopamina ao neurotransmissor noradrenalina. Necessária para a produção de carnitina, cujos níveis baixos estão associados à fadiga e fraqueza muscular. Várias hormonas e <i>releasing factors</i> requerem ativação por uma enzima dependente da vitamina C. Necessária a numerosas outras enzimas incluindo na síntese da bílis e no metabolismo hepático de fármacos e carcinógenos. Aumenta a absorção de ferro quando consumida na mesma refeição. 	75 (♀) - 90 (♂) mg / dia	Kiwis Frutas cítricas (laranjas, limões, clementinas, etc.) Groselha Goiaba Manga Papaia Pimenta Couve de Bruxelas Brócolos Batata doce

Vitamina D	Colecalciferol (D3), ergocalciferol (D2)	<ul style="list-style-type: none"> A 1,25-di-hidroxitamina D mantém o cálcio plasmático pelo controlo da absorção e excreção de cálcio. Metabolismo e mineralização ósseos. Pode inibir a proliferação celular em algumas formas de cancro 	15 µg / dia 20 µg / dia, se >70 anos	Óleo de fígado de bacalhau Peixe gordo (salmão, cavala, etc.) Leite, ovos Margarina Cereais Fígado
Vitamina E	Tocoferóis, tocotrienóis	<ul style="list-style-type: none"> Poderoso antioxidante e protege as membranas celulares e lipoproteínas dos danos causados pelos radicais livres. Manutenção da integridade da membrana celular. Regulação da síntese de prostaglandinas. Síntese de DNA. 	15 mg / dia	Óleo de gérmen de trigo Amêndoas Sementes e óleo de girassol Óleo de cártamo Avelãs Amendoim e manteiga de amendoim Óleo de milho
Vitamina K	Filoquinona (K1), menaquinonas (K2), Menadiona (K3)	<ul style="list-style-type: none"> Essencial para a coagulação sanguínea. Algumas proteínas requerem vitamina K para a sua síntese, nomeadamente a osteocalcina, uma proteína óssea produzida pelos osteoblastos. 	120 (♀) - 90 (♂) µg / dia	Vegetais de folhas verdes (espinafres, brócolos, repolho e couve) Óleos vegetais, especialmente óleo de soja Ovos Carne Lactínios

Legenda: acetil-CoA - acetilcoenzima A; succinil-CoA - succinil-coenzima A; NAD - dinucleótido de nicotinamida e adenina; NADP - fosfato de dinucleótido de adenina e nicotinamida; *Vitâmeros: compostos correspondes às várias formas das vitaminas, geralmente estruturalmente semelhantes e com função comum.

Minerais

Os minerais são compostos inorgânicos essenciais para várias vias metabólicas, sinalização celular e síntese e manutenção de tecidos. Representam apenas cerca de 4% da massa corporal. Destes 4%, o cálcio é responsável por 50% e o fósforo por 25%. (22,23)

Atualmente conhecem-se centenas de elementos minerais, mas 21 são considerados essenciais: cálcio, fósforo, potássio, enxofre, sódio, cloro, magnésio, ferro, zinco, selênio, manganésio, cobre, iodo, molibdênio, cobalto, crômio, flúor, vanádio, níquel, estanho e silício. (24) Para a essencialidade de um mineral devem verificar-se critérios como: estar presente nos tecidos saudáveis; a concentração deve ser relativamente constante entre diferentes organismos; a sua deficiência induz alterações bioquímicas específicas sendo acompanhada de alterações biológicas específicas ou inespecíficas e a sua reposição corrige as anormalidades. (22)

Os minerais podem ser de forma geral subdivididos em macrominerais, microminerais (oligoelementos ou elementos traço) e elementos ultra-traço.

Os macrominerais são os minerais que estão presentes em quantidades apreciáveis no organismo, sendo as necessidades geralmente superiores a 100 mg/ dia e incluem o cálcio, fósforo, enxofre, potássio, cloro, sódio e magnésio. Os microminerais são minerais necessários em quantidades muito pequenas, usualmente inferiores a 100 mg/dia, como o ferro, zinco, iodo, manganésio, selênio, flúor, molibdênio, cobre, crômio e cobalto. Os elementos ultra-traço são definidos como minerais que são necessários em quantidades inferiores a 1 micrograma / dia como o vanádio, níquel, estanho e silício. (23,24)

A absorção dos minerais é geralmente mais complexa em comparação com a absorção das vitaminas, sobretudo a absorção dos minerais catiónicos, como o selênio, que são quelados (ligados geralmente a um ácido orgânico ou a um aminoácido) para que possam ser, assim, absorvidos pelos enterócitos.

O trato gastrointestinal é um local de importantes interações entre minerais, possivelmente resultantes da sobreposição dos seus mecanismos de absorção. A absorção do ferro e do zinco partilha algumas características. Em ambos os casos, a absorção é regulada pelas necessidades orgânicas. Estes minerais utilizam proteínas de transporte e quando as reservas são depletadas verificam-se mecanismos de aumento da absorção. A eficiência da absorção é melhor quando são consumidas fontes animais já que os oxalatos e fitatos das plantas comprometem a sua absorção. A absorção de zinco é prejudicada também por elevadas quantidades de magnésio, cálcio e ferro.

A absorção de cálcio ocorre através de canais na membrana apical do enterócito, e depois por meio de um transportador proteico na membrana basal, num processo regulado pela vitamina D. O fósforo é absorvido por um co-transportador de fósforo e sódio, que também é regulado pela vitamina D ou níveis baixos de fosfato.

Elevadas quantidades de ferro ou zinco, fornecidas por exemplo por suplementação, podem reduzir a absorção de cobre. Já o cobre pode, por sua vez, reduzir a absorção de ferro e molibdênio. A deficiência de ferro leva a uma maior absorção de cobalto, sendo que o cobalto e o ferro competem e inibem a absorção um do outro.

Os minerais são transportados no plasma ligados a proteínas transportadoras numa ligação específica (por exemplo entre o ferro e a transferrina ou o cobre e a ceruloplasmina) ou geral (por exemplo, a albumina, que se liga a diversos minerais). Uma fração de cada mineral é adicionalmente transportada no plasma como aminoácidos ou complexos peptídicos. As proteínas transportadoras geralmente não se encontram completamente saturadas e a capacidade de reserva pode servir como tampão numa situação de exposição excessiva, havendo toxicidade geralmente somente excedida a capacidade de tamponamento. (20)

A Tabela II apresenta alguns dos minerais mais relevantes para o organismo humano e algumas particularidades específicas.

Tabela II – Minerais e algumas particularidades. (20,24)

Minerais	Principais Funções	Principais Fontes alimentares	Dose diária recomendada (20)
Cálcio	Participa na constituição do tecido ósseo e dentes. Intervém em diversas funções orgânicas: contração muscular, sistema nervoso e coagulação sanguínea.	Leite e derivados, frutos secos e alguns hortícolas (couve galega, por exemplo)	1000 mg / dia 1200 mg / dia, se ♀ >50 anos ou ♂ >70 anos
Fósforo	Participa na constituição dos ossos e dentes e é componente de todas as células do organismo e de produtos do metabolismo.	Carne, peixe, leite e derivados e leguminosas	700 mg/dia
Sódio	Participa na regulação dos líquidos corporais, na transmissão eletroquímica no músculo e permeabilidade celular.	Sal (cloreto de sódio), carne, ovos, peixe, charcutaria, enlatados, alguns queijos, águas gaseificadas	1.5 g/dia 1.3 g/dia, se >50 anos 1.2 g/dia, se >70 anos
Zinco	É essencial para a ação de numerosas enzimas. Participa no metabolismo proteico, nomeadamente na síntese de ADN, de colagénio e da insulina.	Ostra, feijão, mexilhão e cereais	11 mg/dia (♂) 8 mg/dia (♀)
Magnésio	Participa em quase todos os processos orgânicos. Intervém no relaxamento muscular, funcionando como antagonista do cálcio.	Cereais e leguminosas, fruta, vegetais e leite	400 mg/dia (♂), 420 mg/dia se >30 anos 310 mg/dia (♀), 320 mg/dia, se >30 anos
Ferro	Indispensável a um grande número de funções vitais. Participa ainda no transporte de O ₂ e CO ₂ como constituinte da hemoglobina. Importante constituinte de enzimas e fundamental para o desenvolvimento físico e intelectual, bem como para a capacidade de defesa do organismo perante o risco de infeções.	Carne, gema de ovo, pescado, leguminosas como feijão e lentilha, frutos secos, alguns vegetais	8 mg/dia (♂) 18 mg/dia (♀), 8 mg/dia, se >50 anos

Cobre	Participa no metabolismo do ferro e nos mecanismos imunitários. É constituinte de diversas enzimas que participam na síntese de neurotransmissores e de proteínas.	Mariscos, feijões, aves, chocolate, castanhas, fígado	900 mcg/dia
Molibdénio	Participa no metabolismo dos glicídios e lípidos.	Cereais integrais, leguminosas, frutos gordos e leite	45 mcg/dia
Flúor	Constituinte de ossos e dentes. Aumenta a resistência dentária e evita a desmineralização óssea.	Água, peixe, carne, ovo	4 mg/dia (♂) 3 mg/dia (♀)
Iodo	Participa na regulação do metabolismo e no crescimento e diferenciação de diversos tecidos nomeadamente nervoso, ósseo e muscular.	Pescado marinho e produtos enriquecidos em iodo	150 mcg/dia
Cloro	Participa na regulação dos líquidos corporais, na transmissão dos impulsos nervosos e na resposta imunitária. É componente do ácido clorídrico.	Sal (cloreto de sódio), pescado marinho	2.3 g/dia 2 g/dia, se >50 anos 1.8 g/dia, se >70 anos
Crómio	Potencia a ação da insulina.	Gema de ovo, levedura de cerveja, cereais integrais, cogumelos e vísceras	35 mcg/dia (♂), 30 mcg/dia se >50 anos 25 mcg/dia (♀), 20 mcg/dia, se >50 anos
Manganésio	É cofactor de diversas enzimas que intervêm no metabolismo dos glicídios.	Cereais integrais, leguminosas secas, cacau e castanha	2.3 mg/dia (♂) 1.8 mg/dia (♀)
Cobalto	Participa no normal funcionamento de todas as células, especialmente as da medula óssea, dos sistemas nervoso e gastrointestinal.	Vísceras, aves, mariscos, leite e derivados	Não estabelecida
Selénio	Participa na manutenção da estrutura e funções das membranas celulares. Em conjunto com a vitamina E tem propriedades anti-oxidantes.	Vísceras, peixe, carne, frutos gordos, cereais e leguminosas	0.4 mg/dia

Micronutrientes e função cognitiva

Com a longevidade a aumentar, há a necessidade de manter o bem-estar funcional na idade geriátrica. A função cognitiva é um dos principais determinantes da qualidade de vida nos idosos, influenciando a capacidade de o indivíduo ser funcionalmente independente. (25) O déficit cognitivo ligeiro (DCL, de MCI — mild cognitive impairment) é um termo amplamente usado para indicar alterações na cognição que excedem as esperadas para a idade e que não podem ser explicadas por qualquer condição médica ou psiquiátrica reconhecida. Refere-se a um comprometimento subjetivo e objetivo (avaliado por testes neuropsicológicos) das funções cognitivas, sem evidência de demência e sem interferência significativa com as atividades da vida diária. O DCL pode envolver vários domínios cognitivos como a memória, atenção, concentração, processamento de informações visuais e espaciais, linguagem e funções executivas e pode ocorrer como um estado de transição entre o envelhecimento normal e a demência. (25,26)

Para estabelecer o diagnóstico de demência devem estar presentes défices cognitivos múltiplos, incluindo um compromisso da memória recente e, pelo menos, mais uma perturbação cognitiva (afasia, apraxia, agnosia ou perturbação na capacidade executiva). Além disso, é uma condição essencial que o declínio cognitivo seja suficiente para implicar prejuízo ao nível das atividades cotidianas, sociais e ocupacionais habituais. As formas mais comuns de demência são a doença de Alzheimer (DA) e a demência vascular (DV), com frequências respetivas de 70 e 15-25 % de todas as formas de demência. (27)

O início da demência é insidioso e acredita-se que os mecanismos neuropatológicos subjacentes se iniciem muitos anos antes de a perda cognitiva se tornar aparente. Estratégias para prevenir o aparecimento do declínio cognitivo e retardar a sua progressão em idosos são, portanto, necessárias. (25)

O comprometimento cognitivo pode ser influenciado por vários fatores e o potencial efeito da nutrição tornou-se um tópico de crescente interesse científico e público. (25) No sentido de melhor entender se os micronutrientes individuais assumem um papel preventivo, são desenvolvidos diversos estudos que avaliam os biomarcadores da ingestão de micronutrientes selecionados ou as concentrações plasmáticas desses micronutrientes. (28) Vários resultados demonstram que vitaminas e minerais podem afetar o risco de declínio cognitivo e demência, sobretudo em idosos frágeis e em risco de deficiências desses micronutrientes. (25) No entanto, um aspeto a ter em conta é o facto de o declínio cognitivo, por sua vez, poder determinar mudanças nos hábitos alimentares e motivar consequentes

deficiências nutricionais, o que perpetua um círculo vicioso e torna difícil demonstrar, em estudos transversais, se um déficit nutricional é causa ou consequência de um comprometimento da função cognitiva. (25) Por outro lado, alguns estudos longitudinais que investigaram a influência do *status* de micronutrientes nos resultados cognitivos em idosos apoiam que o aumento da ingestão de vitaminas ou minerais específicos esteja associado à redução da incidência de declínio cognitivo. Para explicar estes resultados, diferentes hipóteses envolvendo *stress* oxidativo, vias inflamatórias ou vasculares foram apresentadas. Dois grupos principais de micronutrientes são mais frequentemente abordados na literatura científica recente pela sua relação com a função cognitiva ao longo do envelhecimento: as vitaminas que reduzem a homocisteína, destacando-se as vitaminas do complexo B, e os micronutrientes antioxidantes como as vitaminas E, C e alguns minerais como o zinco e selênio. Também a vitamina D e o ferro são alvo de múltiplos estudos que descrevem a sua íntima relação com a função cognitiva. (25, 28)

Envelhecimento e *stress* oxidativo: Importância dos antioxidantes para a função cerebral e cognição

Com a idade verifica-se um aumento do processo oxidativo que ocorre devido à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) pelas mitocôndrias durante a respiração. Segundo a teoria dos radicais livres associada ao envelhecimento, a acumulação irreversível de alterações oxidativas nas macromoléculas, que aumenta ao longo do tempo e está associada à expectativa de vida, contribui para a redução das funções fisiológicas com a idade. (3) Para contrapor este fenómeno, o organismo, dispõe de complexos sistemas de defesa antioxidante, que protegem o organismo humano de danos oxidativos. Estas vias incluem enzimas como a cataláse, superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) e numerosos antioxidantes não enzimáticos, endógenos, como a glutathione (GSH), ou exógenos nutricionais, como as vitaminas A, C, E e carotenóides. (21) É sugerido que um desequilíbrio entre as vias de produção e as vias de eliminação das ROS seja responsável pela geração de *stress* oxidativo. (3)

A disfunção mitocondrial é a principal causa de *stress* oxidativo no envelhecimento. O processo oxidativo resulta em peroxidação lipídica, que afeta o funcionamento da membrana celular, dano oxidativo do DNA, com risco aumentado de mutagénese e cancro, e oxidação de proteínas, causando alterações proteicas estruturais (glicação, diminuição da atividade enzimática, modificação de recetores) e funcionais. (3) Ao longo da vida, verifica-

se uma acumulação celular contínua dos componentes celulares oxidados modificados, levando ao declínio progressivo das funções celulares. Além disso, os componentes das células oxidadas podem sofrer mais danos oxidativos, levando à formação de produtos que os sistemas de degradação celular são incapazes de eliminar.

O *stress* oxidativo decorrente da disfuncionalidade mitocondrial com a idade é agravado por uma série condições verificadas nos idosos. Nesta faixa etária, a produção aumentada de espécies reativas de oxigênio é pouco controlada devido a uma diminuição das defesas antioxidantes, a resistência à insulina e a uma sobrecarga de ferro e níveis elevados de ferritina. Vários estudos sugeriram que o excesso de ferro tem um papel pró-oxidativo. Este mineral, quando libertado das suas formas de transporte e armazenamento, está associado à ocorrência de danos oxidativos, promovendo a reação de Fenton e o ciclo de Haber-Weiss, que geram radicais OH.

Adicionalmente, a ingestão inadequada de micronutrientes antioxidantes nos idosos contribui também para o processo oxidativo. Neste grupo populacional, como referido anteriormente, as necessidades desses micronutrientes podem até ser maiores devido às alterações na biodisponibilidade relacionadas com a idade.

O cérebro é considerado particularmente sensível ao dano oxidativo. Existem amplas evidências de que o *stress* oxidativo descontrolado contribui para o declínio cognitivo e para o aparecimento e desenvolvimento de várias doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson (DP). (28) A quantidade precisa de ROS produzida é de aproximadamente 2% do total de oxigênio consumido durante a respiração, mas pode variar dependendo de vários parâmetros e alguns fatores críticos conjugam-se no cérebro: tem uma elevada necessidade de oxigênio, utilizando 20% do consumo total de oxigênio, tem um elevado teor de ácidos gordos poliinsaturados facilmente peroxidáveis, tem capacidade de armazenamento de ferro e tem baixos níveis de antioxidantes, por exemplo, baixos níveis de catalase, superóxido dismutase (SOD), glutatona peroxidase (GPx) e glutatona (GSH). O ácido ascórbico (vitamina C) parece ser o principal antioxidante solúvel em água no cérebro humano, com uma concentração 15 vezes superior à plasmática. (3,28)

São de realçar pelo menos três alterações que ocorrem no cérebro, resultando em declínio da função cognitiva:

- Acumulação de substâncias não essenciais (lipofuscina, principalmente nos neurónios corticais), perda de mielina (por exemplo, nos córtices límbicos) e retração geral;

- Redução da ramificação das dendrites e redução da disponibilidade de neurotransmissores;

- Redução do fluxo e do volume sanguíneo cerebrais e, por último, isquemia.

A acumulação de lipofuscina aparece principalmente como resultado do *stress* oxidativo. A redução do fluxo sanguíneo pode ser uma consequência da modificação oxidativa, bem como de níveis elevados de homocisteína (cuja íntima relação com as vitaminas do complexo B será discutida posteriormente). O *stress* oxidativo leva também a um declínio nos processos neuronais associados a receptores metabotrópicos que atuam através das proteínas G, particularmente importantes na memória. Após a ligação de um neurotransmissor a esse tipo de recetor, é induzida a produção de uma outra molécula, um segundo mensageiro, no neurónio. Desta indução resulta, entre outras reações celulares, a ativação de quinases. Estas enzimas estão envolvidas em modificações neuronais de longo prazo e na expressão génica. Podem, assim, contribuir para a formação de novas expressões proteicas e, em alguns casos, formação de dendrites e novas redes dendríticas (mais ou menos estáveis), cujo resultado é uma memória. Para o aparecimento do declínio cognitivo poderá contribuir a produção reduzida de neurotransmissores e, subsequentemente, redução da ativação de quinases.

Uma vez que o cérebro é um alvo especialmente vulnerável de *stress* oxidativo, otimizar a defesa celular contra a oxidação do tecido neuronal induzida por ROS pode prevenir e/ou retardar o declínio cognitivo. Deficiências em micronutrientes antioxidantes demonstraram agravar a progressão da perda de capacidades cognitivas e da neurodegeneração. Neste contexto, a evidência sugere que manter e/ou restaurar o estado nutricional adequado em termos de micronutrientes antioxidantes (28), incluindo as vitaminas C e E e alguns minerais como o selénio e o zinco, contribui para a prevenção dessas condições. (21) Em particular, foi demonstrado num estudo em ratos idosos que o declínio no processo neuronal controlado via receptores metabotrópicos é compensado por uma dieta rica em antioxidantes, já que se verifica uma melhoria da ação *on* e *off* da proteína G. Verificou-se que os animais que consumiam uma dieta rica em antioxidantes apresentavam níveis mais elevados de vitamina E no hipocampo (envolvido no funcionamento da memória) em comparação com controlos. Estes achados corroboram o importante papel protetor do adequado *status* de micronutrientes antioxidantes na cognição. (28)

Vitamina C

A vitamina C ou o ácido ascórbico (AA) é um dos agentes antioxidantes mais potentes do organismo e participa em numerosos processos bioquímicos, particularmente no cérebro, órgão que tem a capacidade de armazenar AA em grandes quantidades. (1) O AA previne a oxidação da vitamina E, regenerando a sua forma antioxidante reduzida, tocoferol, pelo fornecimento de um eletrão ao radical tocoferoxil. Esta vitamina protege também os folatos da oxidação. Além disso, o AA desempenha um papel essencial no desenvolvimento do cérebro e na formação de mielina, bem como na síntese de neurotransmissores, designadamente as catecolaminas (dopamina, noradrenalina e adrenalina). Esta síntese ocorre a partir da fenilalanina e da tirosina, sendo necessária a presença de AA para as reações dependentes da hidroxilase. (1,2) Uma ingestão adequada de vitamina C obtida a partir da dieta parece ser crucial para evitar distúrbios na síntese de catecolaminas.

A associação entre baixas concentrações de vitamina C e declínio da função cognitiva foi descrita em vários estudos. (2) Por exemplo, num estudo transversal em 544 idosos foram descritos melhores scores cognitivos nos indivíduos com maiores concentrações plasmáticas (>1,87 mg/dl) do que naqueles com concentrações mais baixas (<1,04 mg /dl). (29) Também estudos em doentes com demência instituída confirmaram a correlação entre um baixo *status* de vitamina C e o declínio cognitivo. Na doença de Alzheimer, a concentração plasmática de vitamina C foi inversamente relacionada com a gravidade do comprometimento cognitivo. (1, 2) Nas demências vasculares são descritos igualmente níveis baixos de vitamina C no plasma. (2)

No geral, há numerosas evidências de que a manutenção de níveis plasmáticos adequados de vitamina C pode ter uma função protetora contra o declínio cognitivo relacionado com a idade. No entanto, evitar a deficiência de vitamina C parece ser mais benéfico do que a toma de suplementos em adição a uma dieta equilibrada e saudável, cujo benefício ainda é controverso. (1,30)

Vitamina E

A vitamina E é um potente antioxidante e tem recebido considerável atenção pelo seu possível papel no atraso do declínio cognitivo. A sua forma mais comum é o α -tocoferol e, sendo uma vitamina lipossolúvel, é incorporada nas membranas celulares e é responsável por protegê-las da peroxidação lipídica. A vitamina E tem, assim, um importante

papel na estabilização das membranas, incluindo as membranas neuronais. (2,3,20) O teor em vitamina E da membrana relaciona-se com a suscetibilidade membranar ao dano oxidativo provocado por radicais livres. Esta vitamina, após neutralização dos radicais livres pelo fornecimento de um hidrogênio (H^+), transforma-se na sua forma pró-oxidante α -tocoferil. Nesta forma, a vitamina E não tem ação antioxidante e, portanto, a sua forma α -tocoferol deve ser restaurada rapidamente. Vários compostos participam na regeneração da vitamina E, nomeadamente ácido ascórbico (vitamina C), glutatona reduzida, ácido lipóico, ubiquinol e polifenóis.

Além do papel como antioxidante, a vitamina E apresenta funções benéficas no endotélio vascular: desempenha um papel na elasticidade endotelial, ao aumentar a produção pelo endotélio vascular de prostaciclina, um potente vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária, e no metabolismo dos eicosanóides, regulando a libertação de ácido araquidónico e modulando a atividade da ciclooxigenase e da lipo-oxigenase. Adicionalmente, o *status* da vitamina E foi inversamente correlacionado com um aumento dos marcadores de inflamação no decorrer do envelhecimento, tendo um efeito protetor na função do sistema nervoso periférico. (3)

Os múltiplos papéis enunciados sugerem mecanismos centrais pelos quais a vitamina E é essencial na manutenção da função cognitiva. De facto, a sua importância para a cognição é evidenciada pelo comprometimento cognitivo que ocorre nas deficiências hereditárias de Vitamina E (3) e sustentada por vários estudos recentes. Um estudo em murganhos deficientes em vitamina E mostrou significativo declínio cognitivo associado ao aumento dos produtos de peroxidação lipídica no cérebro, corroborando uma correlação entre a deficiência desta vitamina e a aceleração do processo oxidativo cerebral. (2, 31) Estudos em humanos sobre o papel da vitamina E na função cognitiva permanecem limitados, havendo alguma evidência do carácter protetor da ingestão de vitamina E e do seu adequado *status* plasmático. (2) No estudo transversal NHANES III (32) (4809 participantes com mais de 60 anos), as concentrações plasmáticas de vários antioxidantes (vitaminas C, E e A, carotenóides e selénio) foram relacionadas com o desempenho da memória, não se tendo verificado qualquer correlação, exceto relativamente à vitamina E, onde o fraco desempenho da memória foi fortemente relacionado com as baixas concentrações plasmáticas desta vitamina. Adicionalmente, concentrações plasmáticas crescentes de vitamina E eram acompanhadas, neste estudo, por uma melhoria da memória. (3) Outro estudo em 120 idosos (33) verificou de forma semelhante uma correlação inversa entre o declínio cognitivo e o *status* de vitamina E em indivíduos sem comprometimento cognitivo significativo.

Na doença de Alzheimer, baixos níveis plasmáticos de vitamina E também são descritos com frequência. Alguns estudos relativos ao benefício da suplementação na demência são, no entanto, contraditórios. Um estudo relativamente recente em 613 participantes com DA, verificou que a suplementação com 2.000 UI / dia de α -tocoferol se associava a um declínio cognitivo mais lento, comparado ao placebo (2, 34), enquanto outro ensaio com suplementação de α -tocoferol não mostrou benefícios na taxa de progressão da doença de Alzheimer. (2,35). Um aspecto importante a realçar neste contexto, foi a constatação que suplementos de vitamina E na forma de α -tocoferol reduziram o γ -tocoferol plasmático, o qual também pode ser importante para a função cognitiva. A evidência aponta para que além de α -tocoferol, γ -tocoferol e β -tocotrienol, os tocotrienóis estão associados a menor risco de comprometimento cognitivo em idosos. (2) Possivelmente, as concentrações de α -tocoferol estão associadas a efeitos protetores na neuropatologia do Alzheimer apenas quando o γ -tocoferol também é adequado. Morris *et al.* (36) descreveu que várias formas de tocoferol, por oposição a alfa-tocoferol isolado, podem ser importantes no efeito protetor da vitamina E. Assim, a evidência sugere que a proteção da vitamina E na cognição pode ser devida à ingestão combinada das quatro formas diferentes de tocoferol (α , β , γ , δ tocoferóis) e quatro tocotrienóis correspondentes. Como tal, será importante obter vitamina E a partir de fontes naturais (principalmente óleos vegetais, nozes e sementes), que incluem diversos tocoferóis e tocotrienóis. (2,3)

Vitaminas do complexo B

Várias vitaminas do complexo B estão associadas à função cognitiva em idosos, especialmente a vitamina B9 (ácido fólico ou folato), a vitamina B6 (piridoxina) e a vitamina B12. Estas vitaminas são necessárias para a síntese de neurotransmissores como a dopamina, noradrenalina, serotonina e ácido gama-aminobutírico (GABA) e, portanto, estão fortemente envolvidas nas funções cerebrais. Além disso participam na metilação do DNA e no ciclo metabólico da homocisteína/metionina, evitando a acumulação de homocisteína, um aminoácido intermediário que tem sido associado a doenças cardiovasculares e acidentes vasculares cerebrais, bem como ao declínio cognitivo e demência. (2,3)

As vitaminas B (B6, B12, ácido fólico) participam na metilação da homocisteína. Como a homocisteína é altamente citotóxica, a concentração intracelular é mantida baixa pelo catabolismo e por um mecanismo de exportação celular para o plasma. Consequentemente, uma alta concentração plasmática documenta uma elevada produção celular de homocisteína. Diferentes mecanismos patológicos são apontados como

responsáveis pelos efeitos da homocisteína na estrutura e funcionalidade do cérebro, como a toxicidade direta nos neurónios dopaminérgicos e no endotélio vascular e influência no *status redox* celular, incluindo a regulação positiva de fatores de transcrição sensíveis ao estado de oxidação (NFkB, AP-1), promovendo assim o influxo de cálcio, acumulação de proteína amiloide e tau (características da doença de Alzheimer), apoptose e morte neuronal. (28)

Sob condições de hiperhomocisteinémia, as células neurais são expostas à atividade neurotóxica da homocisteína. As consequências são uma perturbação do metabolismo de neurotransmissores excitatórios (por exemplo, glutamato), que causam efeitos excitotóxicos associados com o aumento da produção de ROS e, por fim, dano oxidativo dos tecidos neuronais. Possivelmente estes efeitos excitotóxicos da homocisteína são realizados através de recetores NMDA. (28)

A vitamina B1, ou tiamina, desempenha um papel fundamental na transmissão nervosa na forma de trifosfato de tiamina. A tiamina é libertada com a acetilcolina e aumenta os seus efeitos possivelmente pela inibição da colinesterase. Uma deficiência de acetilcolina está inicialmente presente na doença de Alzheimer e o primeiro tratamento para estabilizar a doença recorreu precisamente a agentes anticolinesterásicos. (3)

A vitamina B2, ou riboflavina, é necessária para a transformação não reversível do 5-10-metilenotetrahidrofolato (CH₂-THF) em 5-metiltetrahidrofolato (CH₃-THF) pela enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR). Esta vitamina é, portanto, de grande importância para a reação de metilação, essencial no metabolismo da homocisteína. (3)

A vitamina B3, também denominada vitamina PP ou niacina, quando ativada, produz NAD e NADP, que estão envolvidos em todas as reações oxidação-redução biológicas. Além disso, a vitamina B3 participa na síntese da serotonina, um neurotransmissor que influencia o humor. (3)

Uma das hipóteses propostas para o declínio cognitivo é a perda de eficácia das reações de metilação no tecido cerebral. As reações de metilação são fortemente dependentes do metabolismo da homocisteína. O folato é um substrato na via que converte a homocisteína em metionina, levando à síntese de S-adenosilmetionina (SAM), um doador de metil para a metilação do DNA, síntese de neurotransmissores, fosfolípidos, mielina, entre outros. A vitamina B12 é uma coenzima na mesma via e é também centralmente importante para a manutenção da função neurológica, através da sua proteção do revestimento de mielina dos nervos. (2,3)

A deficiência em vitaminas B é reconhecida como uma causa de homocisteína plasmática elevada. Níveis aumentados de homocisteína no plasma são considerados como um bom indicador de um *status* inadequado de folatos, vitamina B12 e, em menor grau, de vitamina B6. A homocisteína aumenta ligeiramente com a idade, mas este aumento também é considerado como um bom indicador de um *status* inadequado destas vitaminas. Além disso, os polimorfismos genéticos da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), enzima essencial no metabolismo da homocisteína, são bastante comuns, especialmente em indivíduos ocidentais e levam a maiores necessidades de folato a fim de manter a mesma disponibilidade. (3)

A hiperhomocisteinémia é reconhecida como um fator de risco vascular independente, nomeadamente para demência vascular, devido ao seu efeito tóxico direto nas paredes dos vasos, e parece ser também um fator de risco independente para declínio cognitivo e doença de Alzheimer. (3) A associação entre homocisteína total e declínio cognitivo foi claramente evidenciada no Framingham Heart Study (37), no qual, após 11 anos de acompanhamento de idosos inicialmente sem doença de Alzheimer, a incidência de demência foi significativamente maior entre os indivíduos no quartil mais alto de homocisteína plasmática, em relação àqueles com concentrações mais baixas. As alterações nas concentrações plasmáticas de homocisteína demonstraram que para um aumento de 5 mmol/l na homocisteína plasmática, o risco de doença de Alzheimer aumentava em 40%. (2,3) O Sacramento Area Latino Study (38) demonstrou igualmente que a homocisteína é um fator de risco independente para declínio cognitivo e demência e que concentrações plasmáticas mais elevadas de vitamina B12 eram protetoras das mesmas condições. (3)

Apesar de a deficiência de uma destas vitaminas B aumentar a homocisteína, existe a preocupação de que a exposição do sistema nervoso central a ácido fólico elevado possa acelerar a lesão nervosa decorrente da deficiência de vitamina B12. A evidência aponta para que, em vez de ser protetor, o declínio cognitivo é significativamente mais provável em idosos com folato plasmático alto quando em combinação com baixos níveis de vitamina B12. (2) Os resultados do Chicago Health and Aging Project (39) corroboram esta hipótese, mostrando um declínio mais rápido na função cognitiva em indivíduos com ingestão relativamente alta de folato através de alimentos fortificados e suplementação. (2)

A deficiência de vitamina B12 em idosos é frequente, mesmo no caso de uma ingestão dietética adequada. De facto, no Framingham Heart Study (37) foi observada uma prevalência significativa de deficiência de vitamina B12, com mais de 16% dos idosos tendo

uma baixa concentração. Estes achados podem ser justificados pela dificuldade que muitos idosos têm na absorção da vitamina B12 devido, muitas vezes, à baixa acidez gástrica decorrente de gastrite atrófica. Estima-se que esta condição progressiva, frequentemente não diagnosticada, afete até 40% dos idosos. O ácido gástrico (em particular, a pepsina gástrica) é necessário para separar a vitamina B12 da proteína alimentar. A toma generalizada de fármacos bloqueadores do ácido, particularmente os inibidores da bomba de prótons é, pelo mesmo motivo, outro fator que contribui para a carência de vitamina B12. (2) Dado que a dificuldade em absorver a vitamina B12 é comum a muitos idosos o Institute of Medicine (IOM) (40) aconselha a ingestão de vitamina B12 na sua forma cristalina não ligada, como suplementos ou em alimentos fortificados. (2) No entanto, evidências de ensaios randomizados sobre os efeitos da suplementação de vitamina B12 na função cognitiva ainda são inconclusivas, já que a interação entre B12 e folato e o seu papel no desenvolvimento da hiper-homocisteinémia ainda não está clara. (3)

Vários estudos descrevem o papel do *status* do folato no desenvolvimento de doenças cerebrovasculares e no declínio cognitivo. Os resultados mostram efeitos protetores na ingestão dietética adequada de folato. Em oposição, um aumento do risco é verificado no déficit de folato com subsequente alta homocisteína plasmática. (2, 3) No Veterans Affairs Normative Ageing Study (41), em que 391 homens idosos foram acompanhados durante 3 anos, a diminuição das capacidades de praxia (cópia espacial) foi correlacionada com os níveis plasmáticos de homocisteína, folato e vitamina B6 e B12. Os níveis de folato foram reconhecidos como sendo independentemente protetores para o declínio cognitivo. (3) Essas observações foram confirmadas no MacArthur Study of Successful Enveling (42), em que 499 indivíduos com idades entre 70 e 79 anos e com ótimo estado funcional foram avaliados em múltiplos domínios cognitivos correlacionados com os níveis de homocisteína, vitaminas B6, B12 e folatos durante 7 anos. A diminuição dos níveis de folato demonstrou ser um fator de risco maior para o declínio cognitivo do que as concentrações aumentadas de homocisteína. Também no estudo Monzino 80-plus (43), em indivíduos com mais de 80 anos, a deficiência subclínica de folato foi descrita como fator de risco para declínio cognitivo e doença de Alzheimer, bem como para o desenvolvimento de outras demências. (3) Evidências posteriores (44) sugerem que o aumento da ingestão de folato em idosos está associado a uma diminuição do risco de demência, independentemente da ingestão e *status* da vitamina B6 e B12, contrariamente ao sugerido pelo estudo Chicago Health and Aging Project (39). No FACIT trial (45) a suplementação com 800 mg de ácido fólico por dia em 818 indivíduos entre os 50 e 70 anos de idade durante 3 anos retardou significativamente o declínio cognitivo (avaliado por três testes de função cognitiva), beneficiando em particular a memória, velocidade de processamento da

informação e função cognitiva global média, mas não havendo influência na demência já estabelecida. Em contraste com evidências anteriores obtidas em períodos muito curtos, este estudo demonstrou que era necessário a suplementação ser prolongada o suficiente para corrigir deficiências subclínicas, e que a eficácia só se verificava em indivíduos relativamente jovens e verdadeiramente na prevenção do declínio cognitivo. (3)

A vitamina B6 (piridoxina) participa em inúmeras reações no organismo e é necessária para o metabolismo de aminoácidos e lipídios, gliconeogénese, metabolismo do folato e homocisteína e síntese de ácidos nucleicos e neurotransmissores. É encontrada numa variedade de grupos alimentares, mas, ainda assim, muitos adultos têm uma ingestão inadequada de vitamina B6 já que esta tende a ser perdida com o processamento alimentar. (2) A vitamina B6 apesar de associada à função cognitiva, tem sido alvo de menos estudos relativamente ao folato ou à vitamina B12 e o efeito da suplementação de vitamina B6 na função cognitiva ainda é inconclusivo. (2)

Vitamina D

Evidências crescentes nas últimas décadas têm mostrado que a vitamina D desempenha muitos papéis no organismo além da sua função essencial na saúde óssea e absorção e metabolismo do cálcio. A vitamina D é também importante na prevenção de doenças neurológicas, autoimunes e psiquiátricas. (2) Esta molécula executa as suas funções ligando-se a um recetor específico da vitamina D. Vários estudos evidenciaram que esse recetor está difundido no cérebro e que a vitamina D apresenta alta afinidade para o mesmo em várias regiões cerebrais e em diferentes tipos celulares. (1) De facto, as vias metabólicas para a ativação da vitamina D foram identificadas nas células neuronais e gliais. Os mecanismos pelos quais a vitamina D regula a função cognitiva e os processos neurofisiopatológicos da demência são complexos. Sabe-se que a vitamina D está envolvida no desenvolvimento e manutenção do sistema nervoso. (1,2) Foi demonstrado que a vitamina D medeia propriedades neuroprotetoras, participando na homeostase do cálcio e promovendo a integridade da condução nervosa. (46) Esta vitamina mostrou afetar a expressão de neurotrofinas, essenciais na função cerebral. (2) Vários estudos descreveram a existência de recetores de vitamina D no hipocampo, uma das principais regiões cerebrais afetadas pela doença de Alzheimer. Por outro lado, os efeitos da vitamina D no sistema cardiovascular e fatores de risco vasculares conhecidos para demência constituem outro mecanismo pelo qual esta vitamina afeta a função cognitiva: é protetora contra a

proliferação de células musculares lisas vasculares, inflamação, calcificação vascular e hipertensão arterial através do sistema renina-angiotensina. (2)

Vários ensaios clínicos sustentam a importância da vitamina D na proteção contra o declínio cognitivo e evidenciam uma forte associação entre baixas concentrações de vitamina D e um risco aumentado de demência. (1, 2) Um exemplo é o estudo transversal Nutrition and Memory in Elders Study (47) (1080 participantes) que descreveu uma associação positiva entre a concentração sérica de vitamina D (25(OH)D) e o desempenho cognitivo em idosos. (2) Noutro estudo transversal em 318 idosos verificou-se que aqueles com concentração de vitamina D ≤ 20 ng/mL (50 nmol/l) tinham maior propensão para enfartes vasculares, maior número de lesões da substância branca cerebral (leucoaraiose), e duas vezes maior probabilidade de demência do que aqueles com maiores concentrações de vitamina D. (2) Em estudos longitudinais verificou-se que a baixa concentração de vitamina D plasmática (<25 nmol/l) em idosos estava associada a significativo declínio cognitivo ao longo do tempo em comparação com concentrações superiores (≥ 75 nmol/l ou 30 ng/mL). (2)

A vitamina D é sintetizada principalmente na pele, após a exposição à luz solar (radiação UV). A vitamina D de síntese cutânea e de ingestão dietética é ativada por hidroxilação no fígado e no rim, originando 1,25-dihidroxitamina D, que é o principal metabolito circulante da vitamina D. No entanto, as capacidades da pele para sintetizar a vitamina D, e do fígado e rim para convertê-la na forma ativa, diminuem com a idade. (1) Muitos idosos, particularmente aqueles que estão internados ou institucionalizados têm uma exposição limitada à luz solar. Fontes alimentares com vitamina D em concentrações significativas são limitadas, sendo as principais o peixe gordo e leite fortificado que não são largamente consumidos por idosos. Desta forma, os suplementos podem estar recomendados, particularmente para os idosos internados ou institucionalizados e sobretudo durante os meses de inverno. (2)

No entanto, embora estudos observacionais mostrem que níveis baixos de vitamina D se relacionam com pior cognição, ainda não há estudos de intervenção que descrevam um claro benefício da suplementação de vitamina D. (46) Os resultados dos estudos disponíveis são controversos, muitas vezes devido a discrepância nos métodos utilizados para avaliar o declínio da cognição, no período de tratamento e nas doses e na forma da vitamina D, sendo que a vitamina D3 é mais biodisponível que a vitamina D2. (2) Além disso, dado o longo período de desenvolvimento do déficit cognitivo e da demência, as evidências sugerem que haja uma provável janela terapêutica em termos de idade em que a reposição de vitamina D pode ser particularmente importante para a prevenção do declínio

cognitivo no envelhecimento. No entanto os estudos disponíveis decorreram em períodos curtos e principalmente em idosos, pelo que estudos adicionais são necessários para uma melhor compreensão do benefício e da janela terapêutica e duração ideais da suplementação. (46)

Zinco

Juntamente com o ferro, o zinco (Zn) é o oligoelemento essencial encontrado em maior concentração no cérebro e desempenha importantes papéis na estrutura e função cerebrais. (3) Cerca de 90% do Zn total cerebral encontra-se ligado às metaloproteínas dos neurónios e células gliais. Este mineral encontra-se localizado no córtex cerebral, inclusivamente no hipocampo e na amígdala. Pode ser encontrado nas vesículas pré-sinápticas dos neurónios glutamatérgicos, cujo neurotransmissor é o glutamato. O seu papel nestes

neurónios ainda não está totalmente esclarecido, mas poderá modular a transmissão dos sinais nervosos ou atuar também como neurotransmissor, participando no armazenamento, libertação e captação de glutamato e modulação dos recetores de glutamato. (48) Além do papel na transmissão axonal e sináptica, o zinco tem funções no crescimento celular, no desenvolvimento neurológico e é essencial para o metabolismo dos ácidos nucleicos e para o crescimento da tubulina cerebral. (3)

O *status* de zinco influencia a homeostase cerebral do zinco pelo que a adequada ingestão é importante para a função cerebral (48). O turnover do zinco no cérebro é mais lento relativamente ao do fígado. No entanto, áreas do cérebro como o hipocampo são muito sensíveis a défices de zinco e um *status* inadequado resulta em comprometimento cognitivo e distúrbios na memória, aprendizagem, pensamento e atenção. A deficiência de zinco também leva a uma diminuição da atividade da dessaturase, com subsequente alteração do metabolismo dos ácidos gordos ómega-6 e ómega-3, fundamentais para a função neuronal.

Evidências recentes sugerem que alterações associadas a um declínio das funções cerebrais com a idade podem estar relacionadas com disfunções que afetam a disponibilidade intracelular de iões de zinco. Diversos estudos descrevem a importância do zinco para a função cognitiva e evidenciam uma correlação entre a ingestão de zinco e o seu *status* e a função cognitiva em idosos. (3) Num estudo em 260 idosos sem défice cognitivo significativo foram identificados melhores resultados no desempenho cognitivo, avaliados pelo Mini Mental State Examination (MMSE) e Pfeiffer's Mental Status Questionnaire (PMSQ), nos indivíduos com maior ingestão de zinco, mostrando que o zinco

pode influenciar a função cognitiva. Esse efeito pode estar associado à ação antioxidante do zinco ou ao seu papel na estrutura das enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase. (49) Um estudo posterior (853 participantes, >60 anos de idade), verificou uma relação substancial entre o *status* de zinco plasmático e todas as dimensões psicológicas estudadas (declínio cognitivo, depressão e stress percebido), sendo os resultados mais evidentes quando o *status* do zinco corresponde a uma deficiência desse oligoelemento. (50)

Apesar dos efeitos adversos da deficiência de zinco no desenvolvimento e manutenção das funções cerebrais serem corroborados por numerosos estudos, o excesso de ingestão deste mineral também pode ser prejudicial. Vários estudos mostraram aumento dos níveis de zinco cerebral em idosos com doença de Alzheimer. A deposição de beta-amiloide na doença de Alzheimer induzida pelo zinco é descrita atualmente, embora a relevância patológica e as causas desse fenómeno ainda não estejam esclarecidas. (3) Alterações no zinco sináptico e em proteínas transportadoras de zinco (ZnT) estão envolvidas na acumulação de beta-amiloide em modelos animais da doença de Alzheimer. No cérebro podem ser encontradas diversas proteínas transportadoras de zinco, reguladoras da homeostase deste mineral. A proteína ZnT-6 é responsável pelo sequestro de zinco no complexo de Golgi e no hipocampo/ giro para-hipocampal e os seus níveis cerebrais foram comparados entre indivíduos com a doença de Alzheimer e controlos, verificando-se alterações nessas proteínas no início da progressão da doença. Assim, sugere-se que um desequilíbrio nos níveis de zinco contribua para a sua patogénese.

A homeostase do zinco é, desta forma, importante na manutenção da função cognitiva, sendo fundamentais ingestões adequadas, especialmente através da dieta. Evidências quanto aos benefícios da suplementação de zinco na função cognitiva permanecem escassas pelo que mais estudos são necessários. A suplementação parece, contudo, ser especialmente importante quando há dificuldades em suprir as necessidades através da dieta. No entanto, é de realçar que a suplementação de zinco em altas doses deve ser evitada, particularmente em idosos que desenvolvam a doença de Alzheimer. (3, 28)

Selénio

O selénio (Se) é um elemento essencial de várias vias metabólicas cruciais, participando no metabolismo das hormonas tiroideias, na regulação das funções imunológicas e nos sistemas de defesa antioxidante. Este elemento é, por exemplo, essencial na proteção do estado *redox* da vitamina C e de outras moléculas e, conseqüentemente, tem sido associado à prevenção de défices cognitivos e comportamentais. O selénio na forma de selenocisteína é encontrado no centro ativo de diversas selenoproteínas, as quais desempenham predominantemente funções antioxidantes no organismo. Das selenoproteínas, a selenoproteína P (SeP) e a glutathiona peroxidase (GPx) são as mais estudadas quanto ao papel na prevenção e controlo do dano oxidativo. (3,51)

O cérebro é um órgão prioritário para a retenção de Se. (3) De facto, o cérebro é o último órgão a ser depletado, mesmo durante um estado de deficiência deste elemento, refletindo o papel fundamental do selénio para a função cerebral. O transporte de selénio e a sua homeostase no cérebro são realizados pela selenoproteína P. (51) A SeP é uma proteína plasmática rica em Se e altamente glicosilada envolvida na proteção contra a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e proteção dos astrócitos, os quais são responsáveis pela eliminação de espécies reativas de oxigénio no cérebro. (3)

A deficiência de selénio ou a alteração da estrutura ou deleção de selenoproteínas está associada a lesão cerebral grave. (51) O *status* de selénio diminui com a idade, tendo-se verificado que um baixo *status* de Se prediz mortalidade e pode contribuir para o declínio cognitivo no envelhecimento. (3,51)

Num estudo transversal (em 2000 idosos) o *status* de Se encontrava-se fortemente correlacionado com a função cognitiva, com níveis mais baixos de selénio associados a piores resultados cognitivos. Verificou-se também um efeito dose-resposta, com concentrações de Se maiores relacionadas com melhor desempenho cognitivo. Estes resultados apoiam a hipótese de que uma baixa concentração plasmática de selénio ao longo da vida está relacionada com a diminuição da função cognitiva (52). Noutro estudo epidemiológico mais recente (484 participantes, 40-97 anos), uma alta exposição a selénio de águas subterrâneas e subseqüentes concentrações plasmáticas de Se mais altas foram associados com melhor desempenho da memória e redução do risco de declínio cognitivo. (53) Um estudo na doença de Alzheimer mostrou que as células deficientes em SeP apresentam maior suscetibilidade à apoptose por dano oxidativo induzido pelo peptídeo β -amilóide, apoiando o papel protetor da SeP na DA. (54) Um estudo em ratos, evidenciou

adicionalmente que o Se na forma de seleno-L-metionina (SeMet) melhora a sobrevivência dos neurónios do hipocampo, protegendo do *stress* oxidativo decorrente da acumulação de peptídeo β amiloide. (3) Associações entre menores concentrações de Se plasmático na doença de Alzheimer em comparação com doentes com défice cognitivo ligeiro e grupos controlo também são verificadas, corroborando a importante relação entre a deficiência de Se e a doença de Alzheimer. (51) O *status* de Se é, assim, importante para a manutenção da função cognitiva no envelhecimento. No entanto, como o conhecimento sobre a biologia do Se ainda é incompleto, são necessários mais estudos para estabelecer os grupos de população que poderão beneficiar com a suplementação de Se. (55)

Ferro

O ferro é fundamental para a normal função do sistema nervoso central e metabolismo celular. Mecanismos de regulação complexos influenciam o metabolismo e a homeostase do ferro heme e não heme. O ferro tem um papel em múltiplas vias, por exemplo, como parte integrante da hemoglobina, fosforilação oxidativa, produção de mielina e produção e metabolismo de neurotransmissores. Assim, existem inúmeros mecanismos possíveis pelos quais a deficiência ou a sobrecarga de ferro podem aumentar o risco de perda de capacidades cognitivas relacionada com o envelhecimento. (46)

Alguns estudos descrevem uma associação positiva entre a deficiência de ferro e o risco de declínio cognitivo e demência. A deficiência de ferro pode ocorrer em idosos por ingestão insuficiente na dieta, má absorção gastrointestinal ou aumento de perdas, nomeadamente decorrentes de patologias gastrointestinais. Os efeitos deletérios na cognição relacionados com a deficiência de ferro podem dever-se a hipoxia cerebral, síntese prejudicada de neurotransmissores ou alterações da mielina. (56) Um estudo transversal com 622 participantes idosos demonstrou que indivíduos com deficiência de ferro apresentavam um desempenho cognitivo mais fraco associado a menores scores no MMSE e essa relação também estava presente em idosos sem anemia, sugerindo que o rastreio para deficiência de ferro e a reposição adequada deveriam integrar a avaliação geriátrica. (57)

Por outro lado, os níveis de ferro no organismo podem estar elevados devido, por exemplo, ao consumo de alimentos ricos em formas de ferro altamente biodisponíveis como carne vermelha, consumo de ferro suplementar e ingestão de frutas ricas em vitamina C, a qual potencia a absorção do ferro não heme. (56)

A acumulação de ferro no cérebro é característica do envelhecimento. O excesso de armazenamento pode levar a citotoxicidade, já que o ferro é uma fonte potente de espécies reativas de oxigênio. (3,58) O ferro intracelular na sua forma livre Fe^{2+} constitui o principal catalisador que medeia, por aumento das reações pró-oxidantes e geração de radicais livres, extensos danos oxidativos dos constituintes celulares e subsequente disfunção celular. (56,59)

Uma deposição excessiva de ferro no sistema nervoso central (SNC) é encontrada em múltiplas doenças neurodegenerativas e parece contribuir para a degradação neuronal observada. No caso da DA, as ROS induzidas pelos metais com atividade oxido-redutora como o ferro, são um fator crucial na patogênese. (58) De facto, o stress oxidativo antecede as lesões neuropatológicas características da DA e, essas lesões, quando presentes, acumulam ferro, entre outros marcadores de stress oxidativo. (3) Em estudos transversais, maior conteúdo em ferro avaliado por ressonância magnética (RM) está associado a maior carga amiloide, menor volume do hipocampo e pior desempenho cognitivo. (56)

Em adultos sem comprometimento cognitivo, a maior quantidade de ferro, avaliado por RM, nos gânglios da base relaciona-se com maiores taxas de declínio cognitivo e atrofia cortical. Os depósitos cerebrais de ferro também estão correlacionados positivamente com lesões da substância branca cerebral de presumível origem vascular (leucoaraiose), apoiando uma associação entre o ferro cerebral e a patologia cerebrovascular. De facto, vários estudos prospetivos descrevem uma relação entre o elevado armazenamento de ferro corporal e o consumo de ferro heme com o aumento do risco de doença coronária e diabetes tipo 2, o que pode indicar um outro mecanismo (vascular) entre a sobrecarga de ferro e o défice cognitivo e demência. (56)

A homeostase cerebral do ferro é claramente importante para manter o normal funcionamento cognitivo. No entanto as evidências sobre o papel do ferro na função cognitiva ainda são limitadas e mais estudos são necessários para uma melhor compreensão do mesmo. (58)

Conclusão

Atualmente assistimos a uma rápida alteração demográfica a nível mundial com a expectativa de vida a aumentar globalmente, o que origina grandes desequilíbrios sociais, bem como uma sobrecarga dos sistemas nacionais de saúde. O crescente envelhecimento da população acompanha-se por um aumento da prevalência das doenças crónicas, as quais constituem importantes desafios terapêuticos. O declínio cognitivo relacionado com a idade constitui um dos mais prementes desafios em saúde. (1,25) De facto, a carência de tratamentos farmacológicos viáveis para o declínio da função cognitiva é atualmente uma realidade, pelo que várias estratégias preventivas multidisciplinares estão em desenvolvimento. (1)

Inúmeras evidências sustentam a grande importância da nutrição para a saúde cerebral e prevenção do declínio cognitivo e demência. (2) No entanto, a nutrição geriátrica apresenta alguns desafios. Com as alterações fisiológicas e psicológicas associadas à idade, as necessidades nutricionais também se alteram, nomeadamente no que se refere aos micronutrientes. (25) Além disso, também fatores socioeconómicos e diversas patologias crónicas frequentes nos idosos dificultam a manutenção do estado de saúde e nutrição. Múltiplos fatores influenciam a ingestão alimentar nos idosos tornando-os um grupo populacional especialmente vulnerável à malnutrição, destacando-se o subgrupo de indivíduos hospitalizados e institucionalizados. (10)

Enquanto a atenção é muitas vezes orientada para o perfil de macronutrientes na dieta e para a ingestão calórica, ênfase também deve ser dado ao adequado aporte de micronutrientes (vitaminas e minerais), que têm um papel crucial no funcionamento normal do cérebro e manutenção da função cognitiva. (1) De facto, vários estudos mostram que deficiências de micronutrientes podem contribuir ou mesmo promover o comprometimento cognitivo e a demência. Desta forma, uma estratégia simples para melhorar o *status* micronutricional pode mitigar esses efeitos. (18)

A relação entre a ingestão e *status* de vários micronutrientes individuais e a função cognitiva foi evidenciada por vários estudos epidemiológicos. Os mecanismos subjacentes aos efeitos desses micronutrientes na cognição têm sido largamente descritos, com destaque para as suas ações antioxidantes (especialmente atribuídas às vitaminas C e E e oligoelementos zinco e selénio) e redução da homocisteína (estritamente relacionada com as vitaminas do complexo B), bem como proteção vascular e envolvimento na neurotransmissão. A vitamina D exerce o seu papel neuroprotetor por múltiplos e complexos mecanismos, promovendo a normal condução nervosa, expressão de neurotrofinas e

proteção vascular. O excesso de acumulação de ferro livre cerebral (pró-oxidante) tem sido largamente associado a degradação neuronal e comprometimento cognitivo, sendo frequentemente observado em doenças neurodegenerativas.

Por outro lado, existem poucos estudos controlados e de adequada qualidade relativamente aos efeitos da suplementação dos diversos micronutrientes no declínio cognitivo relacionado com o envelhecimento. (1) A maior parte da evidência existente advém de estudos epidemiológicos e *in vitro* e apresenta resultados controversos. A relevância destes estudos é limitada pela sua heterogeneidade, nomeadamente na idade e estado clínico dos participantes e marcadores utilizados. (3) Os estudos de intervenção são escassos, muitas vezes inconclusivos e incluem indivíduos que já estão doentes ou incapacitados, quando o valor das intervenções nutricionais em análise parece estar sobretudo na genuína prevenção.

É claramente importante assegurar o adequado aporte de micronutrientes no indivíduo idoso, alvo de especificidades que condicionam as necessidades nutricionais. Para tal deve ser dada preferência uma dieta equilibrada e adaptada e caso o aporte nutricional assegurado pela dieta não seja suficiente é recomendada a suplementação.

Mais estudos de qualidade devem ser realizados no âmbito da nutrição como meio de prevenção do declínio cognitivo, nomeadamente no sentido de esclarecer o benefício da suplementação de micronutrientes no idoso, fornecer linhas orientadoras e facilitar estratégias preventivas e de promoção da qualidade de vida no envelhecimento.

Referências Bibliográficas

1. Visioli F, Burgos-Ramos E. Selected Micronutrients in Cognitive Decline Prevention and Therapy. *Mol Neurobiol*. 2016;53(6):4083-4093.
2. Tucker KL. Nutrient intake, nutritional *status*, and cognitive function with aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1367(1):38-49.
3. Ferry, Monique & Roussel, Anne-Marie. Micronutrient *status* and cognitive decline in ageing. *European Geriatric Medicine*. 2011;2:15-21.
4. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013;80(19):1778-83.
5. Müller WE, Eckert GP, Sun GY, Wood WG. Alzheimer's disease: new perspectives on therapeutic targets and pathways. Foreword. *Mol Neurobiol*. 2012;46(1):1-2.
6. Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A, et al. Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2014;35 Suppl 2: s74-78.
7. Vauzour D, Camprubi-Robles M, Miquel-Kergoat S, et al. Nutrition for the ageing brain: Towards evidence for an optimal diet. *Ageing Res Rev*. 2017;35:222-240.
8. van de Rest O, Berendsen AA, Haveman-Nies A, de Groot LC. Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: a systematic review. *Adv Nutr*. 2015;6(2):154–168.
9. Cheng WH, Bohr VA, de Cabo R. Nutrition and aging. *Mech Ageing Dev*. 2010;131(4):223–224.
10. Marian M, Sacks G. Micronutrients and older adults. *Nutr Clin Pract*. 2009;24(2):179-95.
11. Troesch B, Eggersdorfer M, Weber P. The role of vitamins in aging societies. *Int J Vitam Nutr Res*. 2012;82(5):355-9.
12. Nogueira P, Afonso D, Alves MI, Vicêncio PO, da Silva J, Rosa MV, et al. Portugal Idade Maior em Números – 2014: A saúde da população portuguesa com 65 ou mais anos de idade. *Direção Geral da Saúde*. 2014.
- 13 Bernstein M, Munoz N, Academy of Nutrition and Dietetics.. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: food and nutrition for older adults: promoting health and wellness. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(8):1255-77.

14. World Health Organization. Keep fit for life: meeting the nutritional needs of older persons. [document on the Internet]. [updated 2002; cited 2019 Jan. 10]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42515/9241562102.pdf?sequence=1>
15. Brownie S. Why are elderly individuals at risk of nutritional deficiency?. *Int J Nurs Pract*. 2006;12(2):110-8.
16. Montgomery SC, Streit SM, Beebe ML, Maxwell PJ 4th. Micronutrient Needs of the Elderly. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(4):435-444.
17. Donini LM, Poggiogalle E, Piredda M, et al. Anorexia and eating patterns in the elderly. *PLoS One*. 2013;8(5):e63539.
18. Biesalski Hans, K., & Jana, T. Micronutrients in the life cycle: Requirements and sufficient supply. *NFS Journal*. 2018;11:1–11.
19. Shenkin A. The key role of micronutrients. *Clin Nutr*. 2006;25(1):1-13.
20. In Mahan, L. K., & In Raymond, J. L. Krause's food & the nutrition care process. Elsevier Saunders; 2017.
21. Baierle M, Nascimento SN, Moro AM, et al. Relationship between inflammation and oxidative stress and cognitive decline in the institutionalized elderly. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:804198.
22. Webster-Gandy, J., Madden, A., & Holdsworth, M. Oxford handbook of nutrition and dietetics. Oxford: Oxford University Press; 2012.
23. Pazirandeh S, Burns D, Griffin I. Overview of dietary trace minerals. UpToDate. Waltham, MA; 2019 [updated 2019 Jan 2; cited 2019 Jan 11]. Available from <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-dietary-trace-minerals>.
24. Direção-Geral da Saúde. Alimentação - Minerais [document on the Internet]. [updated 2006 Nov 16; cited 2018 Dez 3]. Available from: <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-1/alimentacao-minerais.aspx>
25. Del Parigi A, Panza F, Capurso C, Solfrizzi V. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia. *Brain Res Bull*. 2006;69(1):1-19.
26. Sonal M. Mild Cognitive Impairment. *Medscape Medical News*. [updated 2014 Jun 14; cited 2019 Jan. 11]. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/776548?src=wnl_edit_medn_fmed&spon=34

27. George FHM. Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas. 053/2011 Portugal: Direção Geral da Saúde; 2011 p. 1–21.
28. Biesalski H.K. Rationale for a Combination of Selected Micronutrients to Improve Cognition and Prevent or Slow Down Age-Related Cognitive Impairment. In: Biesalski H., Drewnowski A., Dwyer J., Strain J., Weber P., Eggersdorfer M, editors. Sustainable Nutrition in a Changing World. Springer, Cham; 2017.
29. Sato R, Helzlsouer KJ, Comstock GW, et al. A cross-sectional study of vitamin C and cognitive function in older adults: the differential effects of gender. *J Nutr Health Aging* 2006;10:37–44.
30. Harrison FE. A critical review of vitamin C for the prevention of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;29(4):711-26.
31. Fukui K, Nakamura K, Shirai M, Hirano A, Takatsu H, Urano S. Long-Term Vitamin E-Deficient Mice Exhibit Cognitive Dysfunction via Elevation of Brain Oxidation. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2015;61(5):362-8.
32. Perkins AJ, Hendrie HC, Callahan CM, et al. Association of antioxidants with memory in a multiethnic elderly sample using the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 1999;150(1):37-44.
33. Ortega RM, Requejo AM, López-Sobaler AM, et al. Cognitive function in elderly people is influenced by vitamin E *status*. *J Nutr.* 2002;132(7):2065-8.
34. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA.* 2014;311(1):33-44.
35. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2005;352(23):2379-88.
36. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):508-14.
37. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, et al. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol.* 2006;63(11):1545-50.

38. Haan MN, Miller JW, Aiello AE, et al. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):511-725.
39. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B-12 *status* in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(1):193-200.
40. National Research Council. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: The National Academies Press; 1998.
41. Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A 3rd. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(3):627-35.
42. Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH, et al. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur studies of successful aging. *Am J Med* 2005;118:161–7.
43. Tettamanti M, Garri MT, Nobili A, Riva E, Lucca U. Low folate and the risk of cognitive and functional deficits in the very old: the Monzino 80-plus study. *J Am Coll Nutr.* 2006;25(6):502-8.
44. Luchsinger JA, Tang MX, Miller J, Green R, Mayeux R. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Arch Neurol.* 2007;64(1):86-92.
45. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9557):208-16.
46. Goodwill AM, Szoek C. A Systematic Review and Meta-Analysis of The Effect of Low Vitamin D on Cognition. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(10):2161-2168.
47. Buell JS, Scott TM, Dawson-Hughes B, et al. Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(8):888–895.
48. Meunier N, O'Connor JM, Maiani G, et al. Importance of zinc in the elderly: the ZENITH study. *Eur J Clin Nutr.* 2005.
49. Ortega RM, Requejo AM, Andre´s P, et al. Dietary intake and cognitive function in a group of elderly people. *Am J Clin Nutr* 1997;66:803–9.

50. Marcellini F, Giuli C, Papa R, et al. Zinc *status*, psychological and nutritional assesment in old people recruited in five European countries: Zincage study. *Biogerontology* 2006;755(6):339–45.
51. Gashu D., Stoecker B.J. Selenium and Cognition: Mechanism and Evidence. In: Preedy V., Patel V, editors. *Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation*. Springer, Cham; 2017. p. 1-17.
52. Gao S, Jin Y, Hall KS, et al. Selenium level and cognitive function in rural elderly Chinese. *Am J Epidemiol.* 2007;165(8):955-65.
53. Hall J, Edwards M, Barber R et al. Higher groundwater selenium exposure is associated with better memory: a project FRONTIER study. *Neurosci Med.* 2012;3:18–25.
54. Takemoto AS, Berry MJ, Bellinger FP. Role of selenoprotein P in Alzheimer's disease. *Ethn Dis.* 2010;20(1 Suppl 1):S1–95.
55. Berr C, Arnaud J, Akbaraly TN. Selenium and cognitive impairment: a brief-review based on results from the EVA study. *Biofactors.* 2012;38(2):139-44.
56. Hosking, D. E., Ayton, S., Beckett, N., Booth, A., & Peters, R. (2018). More evidence is needed. Iron, incident cognitive decline and dementia: a systematic review. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 241–256.
57. Yavuz BB, Cankurtaran M, Haznedaroglu IC, et al. Iron deficiency can cause cognitive impairment in geriatric patients. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(3):220-4.
58. Castellani RJ, Moreira PI, Liu G, et al. Iron: the Redox-active center of oxidative stress in Alzheimer disease. *Neurochem Res.* 2007;32(10):1640-5.
59. Galaris D, Mantzaris M, Amorgianiotis C. Oxidative stress and aging: the potential role of iron. *Hormones (Athens).* 2008;7(2):114-22.