



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

A Influência da Dieta Mediterrânica na Doença de Alzheimer: uma revisão sistemática

Ana Rita Cagigal Gregório

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Álvarez Pèrez

Covilhã, abril de 2019

If a man has lost a leg or an eye, he knows he has lost a leg or an eye; but if he has lost a self—himself—he cannot know it, because he is no longer there to know it.

Oliver Sacks, in *The Man Who Mistook His Wife for a Hat*.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Prof. Dr. Francisco Alvarez, por ter sido sempre uma pessoa acessível e disponível para me orientar e esclarecer as incontáveis dúvidas que foram surgindo, sem nunca descurar o meu parecer e incentivando sempre a minha autonomia. Sem dúvida que o seu conhecimento e experiência foram determinantes para a génese deste trabalho científico e que o serão, certamente, para futuros trabalhos científicos.

Gostaria também de agradecer a todos os meus amigos que contribuíram com o seu apoio e a todos os que, paralelamente a mim, partilharam desta jornada, sempre primando por um espírito de incentivo mútuo e de inter-ajuda. Uma palavra de apreço em particular para o meu amigo Raul Marques, que desde o início demonstrou interesse por este tema e se disponibilizou em ler e rever o conteúdo desta dissertação.

E porque “no fundo do copo é que está o doce”, um agradecimento muito especial vai também para toda a minha família. Em particular, para o meu pai, cujo trabalho científico e espírito de resiliência insurgiram como o *role model* a seguir, tendo sempre procurado dar o seu contributo, tanto na forma de apoio, como através de auxílio nas questões mais práticas. Também para a minha mãe, o meu porto seguro, por todo o carinho e toda a preocupação demonstrados, e também pelas inúmeras palavras de conforto na hora certa. Por último, mas não menos importante, para a minha irmã, que, na sua maneira peculiar e, por vezes, jocosa, sempre procurou incentivar-me a ser mais e melhor.

Resumo

A doença de Alzheimer é caracterizada pelo declínio progressivo da função cognitiva e constitui a principal forma de demência, contribuindo possivelmente para 60-70% do total de casos. Em 2015, a OMS estimou que o número de pessoas com demência no mundo rondaria os 47 milhões de indivíduos. Em Portugal, embora nunca tenha sido feito um estudo epidemiológico da doença, a Associação *Alzheimer Europe* estima que no ano de 2012 havia 182 526 pessoas afetadas.

Não existe, atualmente, cura ou tratamento que altere a história natural da doença. Sabe-se, contudo, que as alterações a nível cerebral associadas à doença de Alzheimer ocorrem décadas antes da sua manifestação clínica. Como tal, torna-se urgente apostar em medidas que previnam o seu aparecimento, o que passa pelo controlo dos fatores de risco modificáveis, onde a dieta tem vindo a assumir particular importância. Neste âmbito, tem sido dirigido foco crescente à dieta Mediterrânica.

A dieta Mediterrânica caracteriza-se pelo consumo elevado de vegetais, legumes, frutas, nozes, cereais e ácidos gordos insaturados (nomeadamente o azeite), consumo moderado a elevado de peixe, consumo baixo a moderado de laticínios, baixo consumo de carne e, por fim, consumo regular, mas moderado, de álcool. Acredita-se que o seu impacto na doença de Alzheimer esteja relacionado com o seu potencial anti-inflamatório e antioxidante, recentemente implicados na fisiopatologia da doença.

Nesta revisão, pretende-se reunir de forma sistemática evidência acerca da influência da dieta Mediterrânica na doença de Alzheimer, tanto em indivíduos saudáveis, como em doentes com défice cognitivo ligeiro, tentando compreender os mecanismos subjacentes a esta relação.

Palavras-chave

Dieta Mediterrânica; Doença de Alzheimer; Déficit cognitivo ligeiro; Demência.

Abstract

The Alzheimer's disease is characterized by a progressive decline in the cognitive function and it is the main form of dementia, contributing for 60-70% of the total cases. In 2015, WHO estimated that around 47 million people worldwide suffered from dementia. In Portugal, although a real epidemiologic study never took place, the Alzheimer Europe Association estimates that in 2012 there were 182 526 people affected.

There is currently no cure nor treatment that alters the disease's natural history. However, it is known that the brain changes associated with Alzheimer's disease occur decades before its clinical manifestation. As such, it is of utmost importance to reinforce measures that prevent its onset, which can be achieved through the control of the modifiable risk factors, where diet has been assuming an important role. In this matter, Mediterranean diet has been highlighted.

The Mediterranean diet is characterized by high intake of vegetables, legumes, fruits, nuts, cereals and unsaturated fatty acids (mostly in the form of olive oil), moderate to high intake of fish, low to moderate intake of dairy products, low intake of meat, and regular but moderate intake of alcohol. It is believed its impact on Alzheimer's disease to be related with its anti-inflammatory and antioxidant potential, recently implicated in the disease's pathology.

This review aims to systematically gather evidence about the influence that the Mediterranean diet has on Alzheimer's disease, not only in healthy individuals, but also in patients with mild cognitive impairment, in an attempt to understand the mechanisms underlying this relationship.

Keywords

Mediterranean diet; Alzheimer's disease; Mild cognitive impairment; Dementia.

Índice

1. Introdução	1
2. Metodologia.....	3
3. Desenvolvimento.....	5
3.1. A Doença de Alzheimer	5
3.2. A Dieta Mediterrânica e os seus componentes.....	7
3.2.1. Os produtos derivados das plantas	8
3.2.2. O azeite	12
3.2.3. O peixe	13
3.2.4. A carne	14
3.2.5. O álcool	15
3.3. O sinergismo dos componentes da Dieta Mediterrânica e o seu impacto na Doença de Alzheimer	17
3.4. Perspetivas futuras e aplicações clínicas	20
4. Conclusões	23
5. Bibliografia	25

Lista de Figuras

Figura 1. Pirâmide da MeDi, proposta pela <i>Fundación Dieta Mediterránea</i>	8
---	---

Lista de Acrónimos

¹²⁵ I-AB ₄₀	Beta-amilóide marcada com iodo-125 radioativo
ADAS	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>
APOE	Apolipoproteína E
AVC	Acidente vascular cerebral
AVD	Atividades da vida diária
BHE	Barreira hemato-encefálica
CAMCOG	<i>Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly</i> , secção cognitiva
CSP	Cuidados de saúde primários
DA	Doença de Alzheimer
DGS	Direção Geral de Saúde
DHA	Ácido decosahexanóico
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
EPA	Ácido eicosapentanóico
FDG	Fluorodeoxiglicose
GRP	Gabinete de Relações Públicas
HDL	Lipoproteína de elevada densidade (<i>High density lipoprotein</i>)
HTA	Hipertensão arterial
HVLT	<i>Hopkins Verbal Learning Test</i>
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
kg	quilograma
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (<i>Low density lipoprotein</i>)
LRP1	Lipoproteína-1 relacionada ao receptor da lipoproteína (<i>Lipoprotein receptor related protein-1</i>)
MCI	Défice cognitivo ligeiro (<i>Mild cognitive impairment</i>)
MeDi	Dieta Mediterrânea (<i>Mediterranean Diet</i>)
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
mg	Miligramas
MGF	Medicina geral e familiar
MMSE	<i>Mini-mental state evaluation</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MTS	<i>Mental Score Test</i>
NAD	Dinucleótido de nicotinamida e adenina (<i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i>)
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (<i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>)
NMDA	N-metil D-aspartato
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C reativa
PDP	Produtos derivados das plantas
PET	Tomografia por emissão de positrões (<i>Positron emission tomography</i>)
P-gp	P-glicoproteína
PiB	Composto B de <i>Pittsburgh</i>
RMN	Ressonância magnética nuclear

ROS	Espécies reativas de oxigénio (<i>Reactive oxygen species</i>)
SNC	Sistema nervoso central
TCE	Traumatismo cranioencefálico
TG	Triglicéridos
TNF	Fator de necrose tumoral (<i>tumor necrosis factor</i>)
UBI	Universidade da Beira Interior
UNESCO	<i>United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization</i>

1. Introdução

A DA constitui a principal forma de demência, contribuindo cerca de 60-70% do número total de casos. A demência engloba uma panóplia de patologias que afetam a memória, cognição e o comportamento, tendo uma profunda interferência na capacidade do indivíduo manter as atividades da vida diária.

A OMS estima que, em todo o mundo, existam cerca de 47 milhões de pessoas a sofrer de demência. (1) Em Portugal, embora nunca tenha sido feito um estudo epidemiológico da doença, a *Alzheimer Europe* estima que no ano de 2012 existiam 182 526 pessoas afetadas, o que corresponde a uma fatia que se aproxima dos 2% da população portuguesa. (2) Com o envelhecimento da população, a OMS prevê que este número aumente. (3)

Para além do impacto significativo que a demência tem no próprio doente pela morbilidade que lhe está inerente, ela afeta igualmente os que o rodeiam, especialmente o cuidador, para quem é uma fonte relevante de *stress*. Como tal, para além do seu impacto social, é possível imaginar que esta doença tenha encargos económicos significativos. (1) Estima-se que o custo médio associado ao cuidado de um único paciente com DA em fase avançada corresponda a mais de 50 mil dólares por ano, sendo o fardo emocional para as suas famílias e cuidadores imensurável. (4)

Face ao espetro populacional direta e indiretamente afetado e a complexidade da condição, a demência requer uma abordagem multidisciplinar, pelo que foi considerada um problema prioritário no âmbito da saúde pública pela OMS. (1)

A DA constitui uma patologia neurodegenerativa irreversível e progressiva. Na sua fisiopatologia estão envolvidos mecanismos que incluem a inflamação e o *stress* oxidativo que, no seu conjunto, resultam em lesão neuronal e desregulação de neurotransmissores, com especial enfoque no défice colinérgico e no excesso de glutamato. As abordagens terapêuticas atuais visam, mediante estratégias farmacológicas, colmatar esta desregulação através do uso de inibidores da acetilcolinesterase, como são exemplo a rivastigmina e o donepezilo, (5) e os antagonistas dos recetores NMDA, como a memantina. No entanto, o uso crónico destes fármacos está associado a um leque de efeitos adversos indesejáveis, para além de que cada um destes compostos apenas demonstrou uma modesta eficácia no desenvolvimento da doença, não modificando a sua história natural. (4) Em suma, os fármacos prescritos para esta condição estão a atuar num único componente fisiopatológico, numa doença que se caracteriza por ser multifatorial. (5)

Dada a prevalência considerável da DA e a inexistência de tratamento eficaz que altere a história natural da doença, urge apostar na sua prevenção. Isto passa, sobretudo, pelo controlo dos fatores de risco modificáveis. Existem dados que demonstram a relação entre fatores de risco associados ao estilo de vida, que são partilhados com outras doenças não transmissíveis, e a DA. Estes incluem sedentarismo, obesidade, tabaco, DM, HTA, consumo excessivo de álcool e dietas pouco saudáveis. (1) Neste âmbito, a dieta tem suscitado

particular interesse. De facto, de acordo com a *Alzheimer's Society*, existe evidência de que uma dieta do tipo mediterrânico pode atrasar a progressão do declínio cognitivo na doença.

(6) Estudos demonstram que, também em indivíduos cognitivamente normais, uma maior adesão à Dieta Mediterrânica está associada a risco reduzido de desenvolvimento de MCI e DA.

(7)

Não existe consenso relativamente à definição de Dieta Mediterrânica no que toca aos pequenos detalhes que a compõem, que podem variar de país para país, estando dependente da cultura de cada um. No entanto, os conceitos-chave são transversais a todos os países ao longo da bacia do Mediterrâneo. (8)

A MeDi caracteriza-se pelo consumo elevado de vegetais, legumes, frutas, nozes, cereais e ácidos gordos insaturados (nomeadamente o azeite), consumo moderado a elevado de peixe, consumo baixo a moderado de lacticínios, baixo consumo de carne e, por fim, consumo regular, mas moderado, de álcool. (9) A evidência atual sugere que o seu impacto na DA esteja sobretudo relacionado com as suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes.

(10)

Nesta revisão, pretende-se reunir de forma sistemática evidência no que concerne à influência da MeDi na DA, tanto em indivíduos saudáveis, como em doentes com MCI, tentando compreender os mecanismos subjacentes a esta relação.

2. Metodologia

A pesquisa bibliográfica teve lugar entre os meses de agosto e dezembro de 2018 e inclui artigos publicados até dezembro de 2018.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados Pubmed/MEDLINE e *Cochrane Library*. As palavras-chave utilizadas foram: “dieta mediterrânea” ou “alimentação mediterrânea”, “doença de Alzheimer” ou “Alzheimer”, “défice cognitivo ligeiro”, “demência”, “nutrição” e “doenças neurodegenerativas” ou “neurodegeneração”.

A pesquisa foi realizada em inglês e as línguas presentes nos artigos consultados incluem inglês e espanhol.

Foram também consultados manuais, *websites*, relatórios de organizações não governamentais e *guidelines* nacionais e internacionais.

3. Desenvolvimento

3.1. A Doença de Alzheimer

A DA é definida como uma doença neurodegenerativa multifatorial progressiva e irreversível. O sintoma precoce mais proeminente é a perda de memória a curto prazo. Com a progressão da doença, outros sintomas vão emergindo, nomeadamente alterações de personalidade, apatia e alterações da linguagem. (11) Contudo, as alterações fisiopatológicas associadas à doença evoluem gradualmente décadas antes da mesma se tornar sintomática.

Microscopicamente, a deposição a nível cerebral de placas neuríticas, constituídas por beta-amilóide, e de tranças neurofibrilares, constituídas por proteína tau hiperfosforilada, resulta em perda neuronal. A beta-amilóide possui propriedades citotóxicas, nomeadamente a produção de ROS, responsáveis por *stress* oxidativo. (12) Dada a elevada atividade metabólica verificada no cérebro, este órgão é altamente suscetível a danos oxidativos, o que constitui um papel-chave no desenvolvimento e progressão da patologia da DA. (9)

O cerne da placa neurítica é circundado por um halo que, entre outros componentes, contém neurites distróficas, tau-imunorreativas e microglia ativada. Uma vez que microglia constitui a célula-base responsável pela imunidade a nível cerebral, tal sugere que a inflamação também possa também ter um papel na fisiopatologia da DA. (13)

A hipótese neuroinflamatória da DA sugere que a ativação aberrante do sistema imune a nível cerebral também contribui para a perda e disfunção neuronal. Esta teoria é suportada por estudos que demonstram que sujeitos *in vivo* com DA possuem concentrações de microglia e astrócitos no cérebro superiores às dos sujeitos controlo cognitivamente intactos. (14, 15) Verificou-se ainda a elevação de marcadores inflamatórios como a quantidade de células da glia, citocinas ou complemento em modelos de DA em sujeitos *post-mortem*. (16) Na verdade, modelos animais sugerem que a neuroinflamação possa preceder a própria deposição de placas neuríticas, havendo a possibilidade de a mesma ser responsável pela sua génese. (17)

A acumulação de placas neuríticas constituídas por beta-amilóide é consequência, não só do aumento da sua formação pelos mecanismos inflamatórios e oxidativos supracitados, como também pela diminuição da sua *clearance*. Ela é mediada por diferentes vias, incluindo a ativação de enzimas específicas e também pela componente vascular. Isto sugere que o fluxo vascular a nível cerebral pode ter impacto na fisiopatologia da DA. (18)

O dano neuronal consequente dos processos supracitados provoca uma desregulação nos neurotransmissores, que constitui o principal alvo da terapêutica farmacológica atualmente vigente, sendo, contudo, apenas notório em fases tardias da doença. Estas alterações passam por défices colinérgicos, noradrenalinérgicos e serotoninérgicos, assim como uma acumulação cortical de glutamato. (4)

Estas alterações microscópicas, com o decorrer do tempo, acompanham-se de alterações macroscópicas, detetáveis com recurso à imagiologia, que importam distinguir do processo

normal de envelhecimento. Estudos imagiológicos estruturais com recurso a RMN revelam que a atrofia cerebral natural associada ao envelhecimento ocorre a uma taxa de 0.3-0.7% por ano, com perda de volume hipocampal de 2-4% por ano em indivíduos saudáveis. Esta perda verifica-se sobretudo no hipocampo, córtex entorrinal, orbitofrontal e cerebelo. Em contraste, num indivíduo com DA, esta atrofia varia de 1 a 4% por ano, havendo particular afetação no lobo temporal medial e das suas estruturas, nomeadamente da amígdala, do hipocampo e do giro parahipocampal. (19)

É importante reforçar que a neuropatologia micro e macroscópica da DA ainda não é totalmente compreendida, como é o caso das razões da predileção da doença pelas regiões cerebrais mencionadas.

Clinicamente, as alterações cognitivas da DA seguem, com frequência, um padrão característico, que começa com prejuízo da memória e do processamento da linguagem, assim como défices visuoespaciais.

A função cognitiva está sobretudo relacionada com o conhecimento e a aquisição de nova informação, sendo composta por diversos subgrupos, nomeadamente, a atenção, a função executiva, que consiste na aplicação dos conhecimentos e habilidades para planejar, organizar e realizar tarefas e resolver problemas, as aptidões visuoespaciais e, por fim, a memória, tanto a curto como a longo prazo. (8)

Tipicamente, nas fases iniciais da doença, a perda de memória pode passar despercebida ou ser assumida como algo típico da idade. Assim que a perda da memória se torna clinicamente aparente, estamos perante um MCI. (4) Os doentes com esta condição apresentam perda de memória que se diferencia daquela experienciada através do processo normal de envelhecimento, comprovado por um desvio de 1.5 abaixo do normal nos testes de memórias *standardizados*. Porém, estes indivíduos não vão de encontro aos critérios de demência por demonstrarem um défice cognitivo com impacto mínimo nas AVD. (20) Nesta fase, é possível que já exista um perfil imagiológico positivo para amilóide, comprovado mediante PET ou níveis moderadamente elevados de beta-amilóide e proteína tau no LCR. (4) O reconhecimento apropriado de um MCI é fundamental, uma vez que o mesmo está associado a um aumento substancial do risco de desenvolvimento de demência. Assim, a abordagem precoce do doente neste estadio pode impedir ou retardar a progressão para um estado demencial definitivo. (21)

Eventualmente, as alterações cognitivas começam a interferir com as AVD, como conduzir, fazer compras ou limpezas. Nos estadios intermédios o paciente já não consegue trabalhar, uma vez que fica facilmente confuso, requerendo um certo nível de supervisão diária. Défices de linguagem, que comprometem inicialmente a capacidade de nomeação, apraxia e défices visuoespaciais, interferem em AVD mais simples, como o próprio vestir. A desinibição é frequente requerendo, muitas vezes, o recurso a antipsicóticos. Nos estadios mais tardios o doente torna-se completamente dependente e necessita de um cuidador para todas as AVD. Usualmente, a DA progride durante 8 a 10 anos desde o início das suas manifestações clínicas, mas o seu curso pode variar de 1 a 25 anos. (4)

Os fatores de risco para a DA dividem-se em modificáveis e não modificáveis. Entre os não modificáveis, os mais importantes incluem idade avançada, história familiar positiva, presença do gene APOE4 e TCE. A doença vascular, particularmente o AVC, parece diminuir o limiar para a expressão clínica da DA. (4) No que diz respeito aos fatores de risco modificáveis, existe crescente evidência que sugere que a DA compartilha fatores de risco com outras doenças não transmissíveis. Estes incluem: inatividade física, tabaco, consumo excessivo de álcool, DM, HTA e dietas não equilibradas (1). Adicionalmente, potenciais fatores de risco modificáveis incluem depressão, baixa escolaridade, isolamento social e inatividade cognitiva. (3) A dislipidemia também demonstrou aumentar o risco de DA em modelos animais. (22)

Existe evidência de que certas dietas são protetoras no que diz respeito a comorbidades cardiovasculares, como obesidade, hipertensão, diabetes e hipercolesterolemia, fatores relacionados ao risco de DA. Para além disso, certos padrões alimentares e nutricionais podem, inclusivamente, interferir diretamente nos mecanismos etiopatogénicos da doença. Assim, uma intervenção ao nível da dieta pode ter um papel preventivo e até mesmo terapêutico, quando já existe um défice cognitivo de base. (23)

3.2. A Dieta Mediterrânica e os seus componentes

A MeDi é baseada na alimentação levada a cabo pelas populações residentes ao longo da bacia do Mediterrânico, onde o clima e o solo favorecem um padrão alimentar com predominância de produtos à base de plantas, que prima pela diversidade e pelo uso de produtos sazonais e biológicos. (24) Mais do que uma dieta, a MeDi envolve rituais, simbolismo, tradição, transmissão de conhecimento, em suma, toda uma esfera cultural na qual a partilha da refeição constitui a pedra basilar da sua identidade. Por estas razões, em 2013 foi declarada Património Cultural da Humanidade pela UNESCO. (25)

Uma vez que a MeDi constitui um conceito tão abrangente, é natural que não exista uma definição universalmente aceite. Contudo, é consensual a existência de uma série de elementos-chave que serão explorados individualmente ao longo do capítulo.

São eles:

- os produtos derivados das plantas, que constituem a base deste padrão alimentar;
 - o azeite, a sua principal fonte de gordura;
 - os produtos animais, em particular o peixe, consumido preferencialmente em relação à carne;
 - o álcool, na forma de vinho tinto, consumido de forma regular, mas em moderação.
- (26)

Os mecanismos através dos quais a adesão à MeDi exerce um efeito protetor não são totalmente compreendidos. Porém, a adesão a este padrão alimentar foi positivamente associada a uma melhoria da performance cognitiva em diversos domínios, especialmente no

âmbito da memória. (27) De facto, a qualidade da dieta mostrou-se relacionada com o volume do hipocampo, estrutura cerebral principalmente responsável pela memória e aprendizagem. (28)

Visto que a MeDi constitui um padrão alimentar complexo, é concebível que cada um dos seus componentes possa, individualmente, ter mais do que um efeito benéfico. Assim, compreender os mecanismos de ação inerentes a cada um deles pode ser útil, não só de modo a dissecar os efeitos da MeDi como um todo, como também com o fim de averiguar se algum dos mesmos poderá servir de base para potenciais terapias anti-DA. (5) Por estas razões, cada um dos componentes-chave da MeDi será individualmente ao longo das próximas secções.

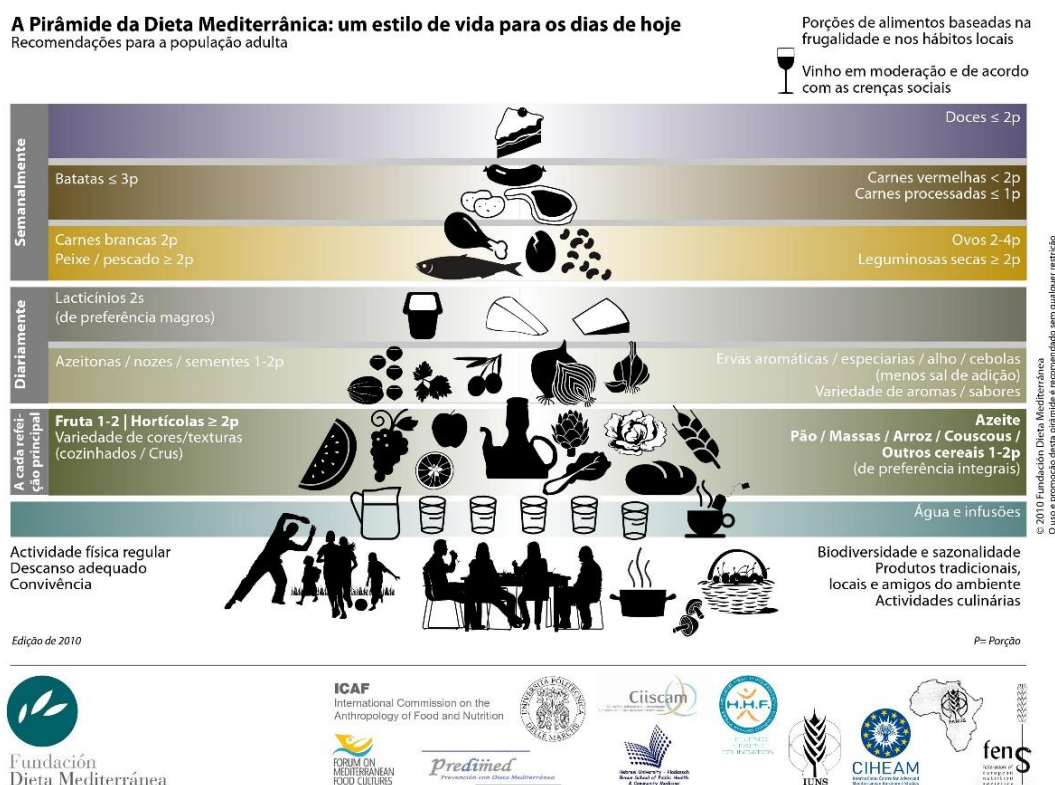


Figura 1. Pirâmide da MeDi, proposta pela *Fundación Dieta Mediterránea*. (29) Com permissão do autor.

3.2.1. Os produtos derivados das plantas

Pensar na MeDi é pensar em PDP, uma vez que estes constituem a maior parcela daquela que é a pirâmide desta dieta (Figura 1). Estes incluem vegetais, legumes, frutas e, por fim, frutos secos, como é o caso das nozes. Um consumo moderado a elevado de frutas está associado a uma redução do risco de desenvolvimento de DA, e, por sua vez, um elevado consumo de vegetais parece diminuir a taxa de declínio cognitivo. (5) Foi demonstrado que indivíduos com maior consumo de vegetais apresentam uma menor probabilidade de deposição de beta-amiloide a nível cerebral. (9)

Um estudo longitudinal realizado na Suécia, (30), apoia estas evidências, usando uma avaliação da dieta aproximadamente três décadas antes da avaliação da função cognitiva. Este estudo encontrou uma relação entre o consumo de fruta e vegetais durante a meia-idade e uma redução do risco de DA.

Os efeitos benéficos dos PDP podem estar relacionados de forma direta com as propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes dos seus micronutrientes, assim como, indiretamente, através do controlo de alguns fatores de risco da doença. De entre estes micronutrientes, é dado, de seguida, especial foco a: vitaminas; polifenóis, um grupo particular de fitoquímicos e, finalmente, fibras.

As vitaminas são constituintes fulcrais da dieta humana, uma vez que não são sintetizadas em quantidades suficientes pelo corpo humano, ou não o são de todo. Destacam-se, neste contexto, principalmente pelas suas propriedades antioxidantes. (4)

A nível cerebral, as vitaminas e os seus metabolitos estão envolvidas em diversos processos celulares, incluindo diferenciação neuronal e libertação de neurotransmissores. A nível molecular, podem regular a expressão génica através da interação com fatores de transcrição. (5) As vitaminas mais encontradas nos PDP são: A, B, C, E e K.

A vitamina A está disponível nos alimentos de origem vegetal na forma de pró-vitamina, sendo o betacaroteno a principal. Existe evidência de que a mesma pode afetar a função cognitiva. A deficiência de vitamina A e do seu metabolito, o ácido retinóico, estão positivamente correlacionados com o declínio cognitivo na população idosa. (31)

A associação entre o betacaroteno e a diminuição do risco de DA foi particularmente evidente em indivíduos cognitivamente normais com risco elevado de vir a desenvolver a doença, por apresentarem história familiar positiva e/ou serem portadores do gene da APOE $\epsilon 4$. (32) De facto, um estudo em modelos animais sugere que a hipovitaminose A pode contribuir para o aparecimento de DA através da hiperprodução de beta-amilóide no parênquima cerebral. Esta conclusão sugere que a suplementação com derivados do ácido retinóico poderá ter efeitos benéficos na DA, tanto em indivíduos saudáveis, como em indivíduos com níveis de vitamina A abaixo da faixa do normal. (33) Um outro estudo do tipo transversal encontrou uma correlação entre o consumo de betacaroteno e vitamina A e um acúmulo menor de beta-amilóide a nível cerebral não tendo sido, porém, encontrada significância estatística nesta correlação. (9)

As enzimas do complexo B, embora sejam encontradas sobretudo nos produtos de origem animal, também existem em quantidades significativas nos produtos vegetais. Destaca-se a vitamina B6, ou piridoxina, que participa na síntese de neurotransmissores. Demonstrou-se que o défice crónico desta vitamina pode levar à elevação dos níveis de homocisteína, com consequente aumento do risco cardiovascular, para além de o mesmo ter sido associado a aumento dos parâmetros inflamatórios. (4)

A vitamina C é um micronutriente essencial para o funcionamento devido do sistema nervoso, onde a sua principal função é a participação no sistema de defesa antioxidante. Em modelos animais, verificou-se que mesmo o défice moderado de vitamina C foi responsável por

acelerar a agregação das moléculas de beta-amilóide em placas neuríticas, assim como pelo aumento do *stress* oxidativo, particularmente em estádios precoces do desenvolvimento da DA. (34)

O principal papel da vitamina E na fisiopatologia da DA prende-se com a sua ação antioxidante. Os problemas a nível cerebral associados ao défice da vitamina E são causados pela perda da proteção antioxidante com consequente acumulação de ROS que, por sua vez, comprometem a integridade e função das membranas celulares, levando à degeneração neuronal. (18) A vitamina E foi eficaz em melhorar os *outcomes* cognitivos em doentes com DA estabelecida, atrasando o declínio funcional na doença. Porém, não existe evidência de que a sua suplementação possa prevenir a progressão para demência em doentes com MCI ou que melhore a função cognitiva nestes indivíduos. (35)

No cérebro, a vitamina K ocorre principalmente na forma de vitamina K2, que participa no crescimento celular, mitogénese, mielinização, quimiotaxia e proteção neuronal. Análogos da vitamina K3 podem inibir a agregação de beta-amilóide *in vitro*, protegendo os neurónios da sua toxicidade, o que sugere que a vitamina K pode ter um papel protetor contra a DA através das suas propriedades anti-amiloidogénicas. (5)

Em resumo, as hipovitaminoses podem ter um impacto negativo na saúde cerebral e, inclusivamente, contribuir para as alterações fisiopatológicas da DA. Todavia, não existe evidência sólida de que a sua suplementação em indivíduos com concentrações normais destas moléculas possa ser vantajoso para atrasar o desenvolvimento da DA. Porém, dada a riqueza nestas moléculas encontrada na MeDi, torna-se improvável que a adoção deste padrão alimentar resulte em hipovitaminose, diminuindo, consequentemente, o risco de existir este impacto negativo a nível cerebral que contribui para a fisiopatologia da DA.

Os polifenóis, que estão presentes ubiquamente em frutas e vegetais, são micronutrientes com propriedades antioxidantes. Eles acumulam-se, sobretudo, nas folhas e casca destes alimentos, acabando por promover a própria sobrevivência da planta no meio em que ela se insere. Isto acontece pois os polifenóis providenciam proteção contra, por exemplo, a radiação ultravioleta e a formação de ROS, com conhecidas propriedades oxidativas. Estes benefícios parecem ser transferidos para a saúde humana aquando do seu consumo.

Como tal, é lógico aferir que o conteúdo de polifenóis dos PDP varia consoante fatores ambientais. Aqueles que são produzidos através de agricultura sustentável e biológica terão maior conteúdo destes compostos, tendo em conta de que necessitam de mais proteção por se encontrarem mais sujeitos a agressões do meio externo. (36, 37) A MeDi prima pelo uso de produtos biológicos, pelo que se assume particular riqueza de conteúdo de polifenóis dentro de entre os seus componentes.

A síntese e a secreção de beta-amilóide aumentam sob condições de *stress* oxidativo, contribuindo para a patologia da DA. Estudos sugerem que a formação de ROS aumenta com a deposição de placas neuríticas e tranças neurofibrilares, criando um ciclo vicioso que excede a capacidade antioxidante do organismo. (12) Sendo que os polifenóis protegem contra a formação de ROS e promovem a sua eliminação, é possível aferir que, através destes

mecanismos, estes possam constituir o travão nesse ciclo inexorável de eventos que potencia a patologia da DA. Esta consideração merece a nossa atenção, na medida que enfoca a pertinência destes compostos na DA já estabelecida. Poderá ter implicações terapêuticas neste âmbito? É uma questão levantada que persiste sem resposta inequívoca.

Os polifenóis podem também melhorar a saúde neurológica através de outros mecanismos, nomeadamente a melhoria do fluxo sanguíneo cerebral, potenciação da síntese de fatores neurotróficos e estimulação da neurogênese. Os flavonoides constituem a maior classe de polifenóis, sendo estes responsáveis por reduções na neuroinflamação e potenciação da viabilidade neuronal. (19, 38)

Os polifenóis são também importantes na proteção contra o risco vascular. O consumo regular de fruta, uma das mais ricas fontes de compostos fenólicos, correlacionou-se positivamente com a saúde cardiovascular, com uma redução aproximada de 6-7% nas mortes por doenças cardiovasculares por cada porção de 80 gramas destes alimentos. (36) O seu efeito anti-hipertensivo parece ter um papel preponderante neste âmbito, através de mecanismos que promovem a vasodilatação, podendo igualmente ter um papel inibitório sobre a angiotensina II. (39) Um ensaio clínico randomizado duplamente cego demonstrou que a suplementação com bebidas antioxidantes ricas em polifenóis tem impacto positivo em pacientes com DA, na medida em que diminuem os níveis plasmáticos de homocisteína destes doentes (sendo que a hiperhomocisteinemia é um conhecido fator de risco cardiovascular). (5)

Sendo que muitos polifenóis são responsáveis pelas cores vivas que encontramos na fruta e nos vegetais, quanto mais colorido for o alimento, presumivelmente, maior conteúdo de polifenóis terá e, como tal, é desses alimentos que se poderá tirar maior partido. (37)

A fibra contribui para a saúde cardiovascular através do controlo do peso corporal e da manutenção da perda de peso a longo prazo, através da diminuição do aporte calórico por ativação dos mecanismos que regulam saciedade. Para além disso, a fibra contribui para a diminuição os níveis plasmáticos de colesterol, sendo que um aporte de 2 a 10 g de fibra por dia resulta numa redução significativa do LDL. (26) A fibra também está associada a uma melhoria do controlo glicémico, principalmente pela sua capacidade de se ligar aos açúcares livres no trato gastrointestinal, libertando-os lentamente para serem absorvidos. (40) Significa isto que os benefícios da fibra na DA não estão diretamente relacionados com a sua fisiopatologia, uma vez que a mesma possui sobretudo um papel relevante no controlo dos fatores de risco que a ele lhe estão inerentes.

Os PDP também podem ter um papel na regulação da microbiota intestinal e na regulação da sua produção de metabolitos, que se pensa terem um papel no risco cardiovascular e, conseqüentemente, também na DA. Porém estes mecanismos não são bem compreendidos. Para além destas propriedades, no trato gastrointestinal, a fibra insolúvel é capaz de se ligar a metabolitos tóxicos capazes de induzir *stress* oxidativo, promovendo a sua eliminação por via fecal. (26)

3.2.2. O azeite

O azeite é universalmente reconhecido como o símbolo da MeDi, representando a sua principal fonte de gordura. Historicamente, os seus efeitos benéficos eram atribuídos ao seu elevado teor em ácidos gordos monoinsaturados, em particular o ácido oleico. Contudo, outros óleos derivados de sementes (girassol, soja, colza) possuem igualmente elevadas quantidades de ácido oleico e não exibem os mesmos benefícios para a saúde que o azeite possui.

Portanto, para além do ácido oleico, o azeite contém uma fração pequena, mas significativa, de compostos fenólicos, inexistente noutros óleos de sementes. Estes compostos possuem efeitos positivos em certos parâmetros fisiológicos, nomeadamente nas lipoproteínas plasmáticas, em mecanismos oxidativos, em marcadores inflamatórios e na função plaquetária, todos eles importantes no que concerne à saúde vascular. (41) Dentro destes compostos, o oleocantal, encontrando no azeite virgem extra, tem vindo a demonstrar potencial no que diz respeito a propriedades neuroprotetoras e na prevenção do declínio cognitivo causado por doenças neurodegenerativas.

Existe evidência *in vivo* e *in vitro* do potencial do oleocantal em favorecer a clearance de beta amiloide do cérebro através da sua interação com proteínas presentes na BHE. Em células endoteliais cerebrais de ratos, a administração deste composto aumentou a expressão e a atividade de duas proteínas transportadoras de beta-amilóide (LRP1 e P-gp). O estudo do índice de fluxo cerebral *in vivo* com recurso a ^{125}I -A β_{40} mostrou que a administração de extrato de oleocantal em ratos potenciou a clearance cerebral de ^{125}I -A β_{40} e mostrou um aumento do fluxo sanguíneo em modelos tratados com oleocantal relativamente aos controlos. (42, 43)

Um outro estudo realizado em modelos animais, (44), focou-se num outro componente fenólico presente no azeite, a oleuropeína. Os modelos foram sujeitos a uma dieta hipocalórica durante 8 semanas, tendo sido divididos em 4 grupos: o primeiro sem suplementação, o segundo com 0,5 mg/kg de oleuropeína, o terceiro com 12,5 mg/kg e o quarto com um extrato de polifenóis obtidos da água residual de um lagar de azeite. O desempenho comportamental foi avaliado através testes de *Step-down Inhibitory Avoidance* e de reconhecimento de objetos. A neuropatologia foi analisada através de imunohistoquímica. Verificou-se um aumento da função cognitiva nos grupos suplementados com oleuropeína a 12,5 mg/kg e extrato de polifenóis. A área da placa com beta-amilóide, assim como o seu número, sofreram uma redução a nível cortical nos grupos suplementados com oleuropeína e também no hipocampo no grupo suplementado com extrato de polifenóis. Estes resultados sugerem que os efeitos deste composto ao nível da performance cognitiva e em termos neuropatológicos são dose-dependentes e não exclusivos do mesmo, visto que o extrato de polifenóis apresentou uma neuroprotecção comparável.

A possibilidade do uso de uma dieta rica em azeite virgem extra como moduladora da função cognitiva humana encontra-se ainda por confirmar através de ensaios clínicos randomizados em sujeitos humanos.

Para além das implicações diretas na fisiopatologia da DA mediadas pelos compostos fenólicos, o azeite possui benefícios no domínio da saúde cardiovascular. Estas ações verificam-se principalmente com o consumo de azeite virgem extra, cuja módica quantia de 10 gramas por dia pode diminuir o risco cardiovascular em 10%. O consumo de uma MeDi rica em azeite virgem extra tem efeitos favoráveis na pressão arterial, através das suas propriedades vasodilatadoras, do controlo da glicemia em diabéticos, da função endotelial, do stress oxidativo e do perfil lipídico. Ademais, ele reduz a suscetibilidade do LDL à oxidação e diminui as concentrações plasmáticas de marcadores inflamatórios como a PCR, a IL-6 (41) e ainda o TNF-alfa. (19)

3.2.3. O peixe

O peixe, assim como outros derivados marinhos, é uma importante fonte de ómega-3, que constitui uma família de ácidos gordos poli-insaturados. Nestes alimentos, são encontrados sobretudo na forma de EPA e de DHA, enquanto que nos alimentos de origem vegetal (sobretudo em nozes), são encontrados na forma de ácido alfa-linoleico. Uma outra família de ácidos gordos que é importante mencionar, o ómega-6, possui propriedades pró-inflamatórias, estando presentes no peixe em quantidades mínimas.

Os ácidos gordos da família do ómega-3 possuem benefícios conhecidos na fisiopatologia da DA, atuando através de mecanismos diretos e indiretos. Em primeiro lugar, eles limitam diretamente a progressão da DA através da diminuição da produção de beta-amilóide, minimizando a sua agregação em placas, e ainda através do aumento da sua *clearance*.

Indiretamente, os ácidos gordos ómega-3 atuam na fisiopatologia da DA por dois mecanismos. Por um lado, diminuem os fatores de risco cardiovasculares, melhorando, assim, o fluxo sanguíneo cerebral. Fazem-no sobretudo através das suas propriedades anti-coagulantes e anti-hipertensivas e através da regulação do metabolismo lipídico, melhorando os perfis de TG e HDL. Por outro lado, estes ácidos gordos possuem faculdades anti-inflamatórias. A nível cerebral, eles inibem a conversão do ácido araquidónico em fatores pró-inflamatórios, inibem a ação de citocinas pró-inflamatórias (interferão gama, IL-2, IL-1beta e TNF), diminuem a proliferação de células T e, por fim, inibem a migração leucocitária. (17, 45, 46)

Foi demonstrada uma diminuição da neuroinflamação em modelos animais com intervenções que aumentavam os níveis cerebrais de EPA e DHA, assim como com dietas ricas em óleo de peixe ou purificadas com ácidos gordos poli-insaturados. Estudos observacionais sugerem que tanto o aumento do consumo de peixe através da dieta, quanto a suplementação com DHA, estão associados à diminuição do risco de desenvolvimento de DA. Porém, ensaios clínicos falharam na demonstração desta associação, sendo que não foi encontrado benefício no uso de ácidos gordos ómega-3 para o tratamento ou prevenção secundária da DA. Ainda assim,

existe evidência de que haja benefício do seu uso nos doentes com MCI, uma vez que diminui a velocidade de progressão para DA estabelecida. (17)

Uma recente revisão bibliográfica reporta que o consumo de peixe duas vezes por semana resulta numa redução em 60% no risco de desenvolvimento de DA. Refere ainda que o consumo regular de peixe atrasa o declínio cognitivo relacionado com a idade e melhora a função cognitiva globalmente. (5)

A quantidade de ómega-3 varia muito dependendo do tipo de peixe que é consumido (se é oleoso, como a sardinha e o salmão, ou branco, como a pescada) e este tipo de informação deve ser tida em conta aquando da interpretação da bibliografia disponível. (19)

Mediante estes dados, pode ser benéfica a suplementação com ómega-3 nos indivíduos em risco de desenvolvimento de DA, nomeadamente aqueles com MCI. Mais ensaios clínicos randomizados devem ser realizados para clarificar esta evidência.

3.2.4. A carne

A carne é sobretudo rica em ácidos gordos saturados e ácidos gordos poli-insaturados da família do ómega-6. Os ácidos gordos saturados aumentam o LDL e o *stress* oxidativo. Como foi mencionado anteriormente, os ácidos gordos ómega-6 possuem propriedades pró-inflamatórias. De facto, um aumento do rácio ómega 6/ómega 3 corresponde a um aumento da ocorrência de condições pró-inflamatórias. (17)

A cozedura da carne a altas temperaturas favorece a formação de produtos finais de glicação avançada que promovem a síntese de beta-amilóide, aumentam a fosforilação de proteína-tau, propiciam a resistência à insulina e a inflamação. (47) Como tal, um consumo elevado de carne eleva o risco cardiovascular, principalmente se a mesma for cozinhada por fritura. No entanto, não é claro se esta relação possui uma causalidade direta ou se outros fatores do estilo de vida enviesam esta relação. A evidência epidemiológica demonstra que as carnes vermelhas e processadas estão associadas a um aumento do risco de doença cardiovascular e de DM tipo 2. (48)

Um estudo longitudinal retrospectivo de larga escala analisou homens e mulheres de meia-idade e reportou a existência de associação entre um padrão alimentar caracterizado pelo elevado consumo de carne vermelha e processada com o aumento dos parâmetros de inflamação sistémica. (49)

No entanto, a carne também possui componentes que podem ser favoráveis, nomeadamente o ferro, a proteína, os ácidos gordos poli e mono-insaturados e ainda a cobalamina (vitamina B12), que se somam aos seus efeitos saciantes que, por conseguinte, favorecem a perda de peso. (50) De facto, as vitaminas do complexo D podem ser encontradas na carne e nos produtos derivados dos animais, como o leite e o queijo, e constituem moléculas importantes para a proteção do sistema nervoso central. A vitamina D3 é também antioxidante e anti-inflamatória. (5)

Um estudo longitudinal prospetivo, (51), que seguiu 58 participantes (média de idades de 82 anos) durante 6 meses, procurou avaliar as alterações cognitivas em doentes com DA sob memantina de acordo com o seu *status* de vitamina D. Os participantes foram divididos em 4 grupos: o grupo 1, sem défice basal de vitamina D nem ao fim de 6 meses, o grupo 2, com défice basal de vitamina D mas sem défice ao fim de 6 meses, o grupo 3, sem défice basal de vitamina D mas com défice ao fim de 6 meses e o grupo 4, com défice de vitamina D basal e ao fim de 6 meses. Dos participantes, 18 estavam sob memantina e os restantes 40 não faziam uso deste medicamento. Os resultados demonstraram uma diferença significativa na função cognitiva dentro dos participantes do grupo 3 (que adquiriram défice de vitamina D ao longo do seguimento), sendo que aqueles sob memantina obtiveram pontuações superiores no MMSE comparativamente aos que não usavam memantina, sugerindo que o défice de vitamina D agrava a função cognitiva nos doentes que não fazem este medicamento para a DA. Portanto, a suplementação de vitamina D em adição ao tratamento da DA com memantina pode melhorar a função cognitiva e a memória em pacientes com doença moderada a grave.

A carne possui igualmente alto teor de algumas vitaminas do complexo B, nomeadamente a niacina (vitamina B3). A niacina atua como precursora de duas coenzimas, NAD e NADPH, importantes na oxidação e redução de inúmeros mecanismos, sendo, por isso, uma vitamina com propriedades reguladoras e antioxidantes. A vitamina B6, já referida anteriormente neste capítulo, encontra-se também mais biodisponível na carne. (4)

Apesar de tudo isto, a balança dos prós e contras para a saúde relativos ao consumo de carne cai para o lado dos contras. Assim sendo, é recomendado o seu consumo em pequenas quantidades, como acontece na MeDi. (24, 29)

3.2.5. O álcool

Um consumo moderado de álcool é, por definição, o correspondente a dois copos por dia para o indivíduo do sexo masculino e um copo por dia para o sexo feminino. (24, 52) No caso da MeDi, como já referido anteriormente, o álcool é ingerido na forma de vinho tinto à refeição, não ultrapassando este limiar do consumo moderado.

O consumo moderado de vinho pode estar associado a uma redução do risco de desenvolvimento de DA e uma melhoria nas funções cognitivas, sugerindo a existência de compostos na sua constituição que lhe providenciem estas propriedades neuroprotetoras. Estas propriedades não foram demonstradas noutras bebidas alcoólicas, como a cerveja ou os licores. Tal sugere indiretamente que os efeitos benéficos do vinho tinto sejam polifenol-dependentes. (5)

Porém, a quantidade e qualidade de compostos fenólicos no vinho tinto depende particularmente dos diferentes passos que levam à sua génese, como: fatores ambientais das vinhas, variedade das uvas e a sua maturidade, as práticas de pré-fermentação e fermentação e as condições e tempo de envelhecimento do vinho. Um vinho tinto, tão classicamente associado à MeDi, tem maior conteúdo de polifenóis do que o vinho branco. Um vinho mais

envelhecido terá maior quantidade de catequina, um polifenol com fortes características antioxidantes. (53) Isto acontece porque os polifenóis que fazem parte integrante do vinho são sobretudo derivados da casca e semente das uvas, que quanto mais colorida, melhor, como visto anteriormente, mas também podem surgir aquando do seu processo de envelhecimento. (54)

O resveratrol é um polifenol especialmente abundante no vinho tinto. (37) Este constitui um composto com mecanismo de ação multi-modal, de entre os quais se destaca a sua capacidade antioxidante, podendo apresentar-se como uma potencial ferramenta terapêutica no âmbito de processos neurodegenerativos. (55) De facto, alterações dos biomarcadores na DA foram associados ao tratamento com resveratrol. Estas incluem uma diminuição significativamente mais pronunciada de beta-amilóide, tanto no plasma como no LCR. (53)

A quercetina constitui um outro polifenol com propriedades neuroprotetoras presente em menores quantidades. Estudos sugerem que diminui significativamente a génese de péptidos de beta-amilóide *in vitro*. (56)

Mais ensaios clínicos randomizados serão necessários para aferir se, de facto, existe benefício na suplementação com resveratrol e quercetina para a prevenção ou para o tratamento da DA.

Num ensaio clínico randomizado duplamente cego, (57), 10 sujeitos com MCI (média de idades de cerca de 72 anos) receberam, aleatoriamente, uma formulação à base de uvas ou um placebo durante 6 meses. A sua performance cognitiva foi avaliada ao início do estudo e ao fim dos 6 meses de suplementação, assim como o seu metabolismo cerebral, avaliado através de FDG-PET. Verificou-se uma diminuição muito maior do metabolismo nos córtices cingulado posterior direito e no temporal posterolateral superior esquerdo nos sujeitos aos quais foi administrada a solução com placebo comparativamente aos indivíduos que recebiam formulação à base de uvas. Estes indivíduos também mostraram melhorias na memória de trabalho e na atenção. No entanto, dado o tamanho reduzido da amostra, é importante que existam estudos com maior número de sujeitos e maior seguimento para obter resultados fidedignos.

Para além das propriedades antioxidantes e neuroprotetoras supracitadas, o vinho tinto tem, igualmente, um papel importante no risco cardiovascular, à semelhança dos restantes polifenóis que foram sendo citados ao longo do capítulo. Um ensaio clínico realizado em modelos animais, (54), revelou que a suplementação com trans-resveratrol, vinho e vinho sem álcool mostrou alterações significativas nos biomarcadores de stress oxidativo e lipídemia, mas não causou nenhum efeito na prevenção ou regressão nas placas ateroscleróticas de ratos submetidos a uma dieta aterogénica. Estes dados sugerem que a cardioproteção associada ao apelidado “paradoxo francês” é, aliás, uma consequência da MeDi e será dificilmente alcançado fora desse contexto.

O benefício do vinho tinto é, portanto, controverso. Como tal, a OMS recomenda não incentivar o consumo de álcool aos indivíduos que não o fazem e apenas intervir quando se ultrapassa o limiar do consumo moderado, a partir do qual poderá ser nocivo para a saúde.

Realça, porém, que a recomendação de abstinência total não deve ser imposta ao doente, particularmente no contexto de um consumo moderado. (52) O problema do álcool reside, sobretudo, no excesso da sua ingestão. Um estudo retrospectivo que teve lugar em França, (58), analisou os dados de 1 109 343 pacientes com diagnóstico de demência, tendo relacionado o consumo excessivo de álcool (ou seja, uma quantidade mais elevada do que 2 copos/dia para o homem e 1 copo/dia para a mulher) com um maior risco de aparecimento de qualquer tipo de demência. Uma grande limitação deste estudo foi a não caracterização do tipo de demência em questão, pois o álcool pode constituir um agente etiológico no que diz respeito à demência *per se*.

3.3. O sinergismo dos componentes da Dieta Mediterrânea e o seu impacto na Doença de Alzheimer

A MeDi constitui uma das dietas mais nutricionalmente adequadas, sendo que os indivíduos com maiores scores de adesão à MeDi apresentam melhores perfis de consumo de nutrientes benéficos para a saúde cerebral. Isto verifica-se sobretudo nos países europeus que constituem a bacia do Mediterrâneo, que apresentam maior consumo de zinco, ferro, vitaminas B12 e D, ácido fólico, cálcio, selénio, iodo, entre outros, todos eles com o seu papel na melhoria da função cognitiva e na diminuição do risco de DA. A MeDi reduz este risco de forma custo-efetiva e de modo sustentável. (8, 59)

Para além de reduzir o risco de DA, existe correlação entre o aumento da adesão à MeDi e a redução do risco de MCI e na sua progressão para DA. (7) Existe uma correlação mais forte em determinados componentes da dieta, quando desconstruídos, nomeadamente o peixe, o azeite e os vegetais, com destaque especial para o azeite, o componente desta dieta mais aprofundadamente estudado. (9, 27)

Porém, apesar de verificar uma associação positiva entre a adesão ao padrão alimentar da MeDi e a função cognitiva, a associação dos seus componentes de forma individual é menos forte e, na sua maioria, atenuada em modelos ajustados. (27) Como tal, parece que o verdadeiro benefício da MeDi é apenas explicado pelo efeito sinérgico entre todos os componentes nutricionais que dela fazem parte.

Posto isto, torna-se possível inferir que as interações dos componentes da MeDi e o seu efeito aditivo são mais importantes do que grupos alimentares individuais. (19, 26, 27) Isto poderá ter relevância em termos clínicos, na medida em que as recomendações dietéticas em contexto de CSP ou no próprio ambiente hospitalar devem remeter para a adoção do padrão alimentar como um todo e não de um nutriente em particular.

A investigação que se debruça sobre os fatores de risco nutricionais relativos à DA insurge como promissora, mas não apresenta com resultados concretos relativamente à associação entre padrões nutricionais, macro e micronutrientes e a demência. Delinear a natureza das suas interações é particularmente complexo, com diversos nutrientes envolvidos, fatores que

dependem entre si e associações bidirecionais (o estado nutricional pode contribuir para a DA, assim como a DA pode contribuir para o estado nutricional).

Neste contexto, um importante estudo longitudinal prospectivo, (60), acompanhou 70 sujeitos ao longo de 3 anos. Os indivíduos tinham idades compreendidas entre os 30 e os 60 anos, apresentavam 12 ou mais anos de educação e não mostraram alterações nas seguintes escalas: *MMSE*, *Clinical Dementia Rating score*, *Geriatric Depression Scale* e *Hamilton Depression Scale*. Apresentavam performance cognitiva adequada à idade e educação. Foram avaliados com testes à sua memória funcional, atenção e linguagem. Do estudo, foram excluídos os sujeitos com comorbilidades (doença cardíaca, DM, doença oncológica), doenças primárias do SNC, história pessoal de abuso de álcool e uso de determinados medicamentos (benzodiazepinas, inibidores da colinesterase, psicoestimulantes e quimioterápicos). Foi determinada a história familiar de DA e determinado o genótipo de APOE (determinado por reação de polimerase em cadeia). A avaliação dietética foi obtida mediante o *Harvard food questionnaire*, sendo, a partir do mesmo, atribuída uma pontuação a cada sujeito que determinava a que grupo de adesão à MeDi pertenceria. 34 indivíduos foram incluídos no grupo de elevada adesão à MeDi e os restantes 36, no grupo com baixa adesão. No início do estudo, todos os sujeitos foram submetidos a avaliação funcional e estrutural do cérebro e da função cognitiva. A nível funcional, os participantes foram avaliados com recurso a testes à sua memória funcional, atenção e linguagem, assim como através de FDG-PET e PiB-PET. A nível estrutural, usou-se a técnica de RMN. A avaliação imagiológica teve lugar anualmente, enquanto que os testes à memória funcional, atenção e linguagem foram repetidos apenas uma vez no fim de 3 anos.

Em termos funcionais, no início do estudo, os sujeitos com uma baixa adesão à MeDi apresentavam maior deposição de beta-amilóide, documentada por PiB-PET, e menor metabolismo cerebral (especialmente ao nível do córtex temporal, bilateralmente), documentado por FDG-PET, comparativamente aos sujeitos com maior adesão à MeDi. Durante o seguimento, verificou-se que o hipometabolismo e a deposição de beta-amilóide progrediram mais rapidamente nos sujeitos com baixa adesão à MeDi (3,33%/ano), comparativamente ao grupo de elevada adesão (<1%/ano). A diminuição do metabolismo cerebral foi mais proeminente no córtex temporal e córtex cingulado posterior. Os resultados mantiveram-se significativos quando as variáveis sexo, idade, educação e *status* APOE foram incluídas. Os possíveis fatores vasculares confundidores (IMC e tensão arterial) não alteraram os resultados.

Assumindo uma progressão linear da progressão da deposição de PiB e da redução da taxa de captação cerebral de glicose, foi possível inferir que uma maior adesão à MeDi retarda a deposição de beta-amilóide em cerca de 3 anos e meio e reduz a progressão do hipometabolismo cerebral em cerca de 1 ano e meio. Tal indicia que a dieta pode influenciar a progressão da DA durante os estádios de cognição preservada, o que sugere que existe relação entre a MeDi e a redução do risco de progressão de DA.

Neste estudo não foram evidenciadas alterações cerebrais estruturais documentadas por RMN.

Por outro lado, um outro estudo longitudinal prospetivo, (61), seguiu 562 sujeitos com uma média de idades superior ao estudo anterior (7.^a década de vida) e dividiu também os seus participantes em dois grupos consoante a adesão à MeDi fosse elevada ou baixa. Os participantes foram submetidos a avaliação do estado cognitivo aquando do início do estudo (aos 70 anos de idade) e a sua estrutura cerebral foi avaliada aos 73 e, posteriormente, aos 76 anos de idade através de RMN, nas quais se averiguou o volume cerebral total e o volume de substância cinzenta. Os resultados sugerem que uma maior adesão à MeDi está associada a uma menor atrofia cerebral total durante um período de 3 anos sem, porém, existir associação com o volume da substância cinzenta, sendo, assim, possível inferir que a atrofia cerebral documentada não se deve à diminuição da massa cinzenta.

Um outro grande estudo longitudinal, (62), que incluiu 459 participantes (idade média de 60 anos), sugere que a dieta *per se* pode ter impacto especificamente no volume hipocampal. Este foi avaliado através de RMN seriadas e a dieta através de um questionário *standardizado* (*Alternative Healthy Eating Index 2010*). Os resultados sugerem que os indivíduos que praticavam uma dieta dita “saudável” (rica em legumes e fruta, baixa em carnes vermelhas e processadas) tinham maior volume hipocampal comparativamente aos que obtinham menor pontuação no dito questionário.

Os dados referentes a estes 3 estudos sugerem que a associação entre a dieta e a atrofia cerebral pode apenas ser evidente nas técnicas imagiológicas em idades superiores.

Um estudo longitudinal multidisciplinar a larga escala que está a ter lugar na Grécia, envolve diversos fatores relevantes no que diz respeito à demência, entre os quais a MeDi. (27) Foram incluídos 1865 indivíduos, com uma média de idades de 73 anos. Estes foram rigorosamente avaliados a nível neuropsiquiátrico e cognitivo, sendo que 90 foram diagnosticados com demência, 68 dos quais correspondiam a DA, e 223 com MCI. A adesão à MeDi foi avaliada enquanto variável contínua. Os resultados iniciais deste estudo (que tem um valor de estudo transversal, uma vez que ainda não existem dados do seguimento dos participantes), demonstrou que a maioria dos domínios cognitivos, nomeadamente a memória, a linguagem, a função executiva e a perceção visuoespacial foram positivamente associados ao *score* da MeDi, associações essas que permaneceram significativas após ajuste do consumo calórico.

Os efeitos protetores da MeDi verificam-se também através do seu efeito positivo nos fatores de risco modificáveis para a DA. Como foi dito anteriormente, estes fatores de risco incluem: obesidade, dietas pouco saudáveis, uso excessivo de álcool, DM e HTA. Os próprios fatores de risco cardiovasculares possuem um grande *overlap* com aqueles relativos às demências. Outros potenciais fatores de risco mais específicos da demência são: depressão e isolamento social. (1)

Parece evidente de que, só pelo simples facto de existir uma adesão rigorosa à MeDi, alguns fatores de risco tornam-se improváveis de surgir: obesidade, dietas pouco saudáveis e uso excessivo de álcool (sendo que este padrão alimentar prima por um consumo moderado).

Para além disso, a MeDi possui propriedades cardioprotetoras, diminuindo as comorbilidades cardiovasculares, como a hipertensão, a dislipidemia e a doença coronária arterial. A MeDi foi

associada a uma redução nos níveis totais de glicose plasmática, no níveis séricos de insulina e na resistência à insulina e a uma melhoria dos componentes do síndrome metabólico e obesidade. (7) Uma adesão elevada à MeDi foi associada a níveis plasmáticos baixos de PCR e de IL, marcadores sistémicos de inflamação, que sabemos estar na génese de muitas doenças cardiovasculares (para além dos efeitos nefastos diretos já abordados ao longo da dissertação).

A OMS considerou recentemente a depressão e o isolamento social como potenciais fatores de risco modificáveis para a demência, nomeadamente a DA. (3) Esta questão da depressão em associação à DA é bem mais complexa do que à primeira vista pode parecer. Isto porque a depressão, para além de ser um fator de risco para DA, constitui uma das doenças psiquiátricas mais frequentes no seu curso. Mais de 50% dos doentes com DA vão sofrer de depressão em algum momento da progressão da doença. (63) Tal significa que, para além de ser uma comorbilidade associada à DA, pode também contribuir para o seu desenvolvimento. Neste contexto, a MeDi pode ter um papel protetor contra a depressão e o isolamento social. Como já foi referido no capítulo anterior, a MeDi é muito mais do que uma dieta. Constitui um estilo de vida e um conjunto de normativas culturais que favorecem o convívio aquando da partilha da refeição e, quiçá, também através da transmissão de conhecimentos interpessoais, que passam de geração em geração, importante tarefa que deve ser desempenhada pelos mais velhos para a geração seguinte. (25) Ora, sabendo que o próprio isolamento social predispõe o indivíduo à depressão, a MeDi, combatendo o isolamento social estará, de certa forma, a proteger o indivíduo de patologia depressiva. De facto, numa meta-análise, a adesão à MeDi foi associada a uma redução do risco de depressão. (7) Tal poderá, eventualmente constituir um fator de benefício adicional no que diz respeito à DA.

3.4. Perspetivas futuras e aplicações clínicas

A informação obtida e os estudos que foram sendo analisados e descritos ao longo da dissertação apontam para que a MeDi tenha benefícios na DA. Porém, esta relação carece de uma sólida relação de causalidade, o que só poderá ser atingido mediante a aposta em estudos longitudinais prospetivos com uma grande população e com um seguimento maior que o dos estudos citados no capítulo anterior. (27, 60-62) O estudo longitudinal que está a ter lugar na Grécia, (27), insurge como particularmente promissor, uma vez que inclui uma amostra populacional bastante significativa (1865 participantes) e explora e avalia os domínios da cognição de forma individual (memória, linguagem, atenção, função executiva e aptidão visuoespacial). Outro ponto positivo foi o uso da pontuação no questionário de adesão à MeDi enquanto variável contínua relativamente aos restantes estudos apresentados. Por outro lado, o facto de não apresentar avaliação cerebral funcional e estrutural com recurso à imagiologia constitui uma lacuna, na medida em que carece de evidência objetiva da progressão da fisiopatologia da DA.

Assim sendo, urge a necessidade de um estudo longitudinal prospetivo de desenho semelhante aos exemplos anteriormente dados, preferencialmente multidisciplinar, ou seja, que dele possam ser retirados resultados que digam respeito, não só à dieta, como a outros fatores com influência na DA. Estes fatores incluem: idade, sexo, nível educacional, aporte calórico, IMC, consumo de álcool, exercício físico, tabagismo, presença de comorbilidades (DM, HTA), depressão, isolamento social, medicação e patologia relativa ao SNC e, claro, o tipo de dieta. Os resultados obtidos devem ser ajustados para estes fatores. Neste estudo, será também importante utilizar questionários *standardizados* para a avaliação inicial e seguimento da função cognitiva, dos aspetos comportamentais e psicológicos, das atividades da vida diária e da depressão. São alguns exemplos de questionários que podem ser usados: o MMSE, o *Six-Item Cognitive Impairment Test*, o *Seven-minute screen*, o Teste de desenho do relógio, o HVLT, o MTS, o ADAS, o MoCA e o CAMGOG, para avaliar a função cognitiva, o *Neuropsychiatric Inventory*, para avaliar o comportamento e o estado psicológico, a escala de Bristol e o *Disability Assessment for Dementia*, para avaliar as atividades da vida diária, a Escala de Cornell e a *Geriatric Depression Rating Scale*, para avaliar a depressão.

Como foi dito no início da dissertação, as alterações fisiopatológicas referentes à DA precedem em muitos anos a sua expressão clínica. A medição da beta-amilóide e da proteína-tau no LCR, assim como o recurso a FDG-PET e PiB-PET podem evidenciar estas alterações de forma objetiva sendo, portanto, da maior importância a sua inclusão deste estudo. A RMN, que avalia a estrutura cerebral, é também importante para documentar as alterações cerebrais macroscópicas. Estas técnicas devem ser aplicadas inicialmente, para determinar o estado basal dos participantes, e durante o seguimento, em intervalos regulares, de forma *standardizada* (anualmente, de 2 em 2 ou de 3 em 3 anos, por exemplo). Porém, é preciso ter em atenção que a punção lombar para a medição dos parâmetros supracitados no LCR é um procedimento invasivo e desconfortável para o participante, o que pode ser um fator que incentiva a desistência do estudo.

A DA é uma doença extremamente complexa e de difícil diagnóstico, o que se deve, em parte, à ainda vasta incompreensão da sua génese e fisiopatologia. Este é um fator que provoca grande discrepância entre os estudos, uma vez que os critérios de diagnóstico da doença diferem entre eles. É, portanto, necessário *standardizar* esses critérios, tanto para a DA como para o MCI, sob o risco de existirem resultados muito heterogéneos para a mesma população. Porém, novas perspetivas diagnósticas insurgem como promissoras. (64)

É importante que os estudos vindouros utilizem questionários de adesão à MeDi de forma consistente e homogénea, de preferência com recurso a variável contínua, ao invés da clássica divisão em grupos de elevada e baixa adesão, que pode estar sujeita a viés. É também relevante replicar este tipo de estudos em países não-mediterrâneos, de modo a demonstrar a universalidade das suas recomendações, para que as mesmas possam ser incorporadas como elementos-chave na prática clínica, modulando o aparecimento e/ou progressão da DA nas populações.

Aquando o estabelecimento de uma sólida relação de causalidade entre a MeDi e a DA, podemos, então, pensar na transposição para um contexto clínico e social. Neste âmbito, a formação dos profissionais de saúde é fundamental. Isto deve ter lugar em duas fases: primeiramente, através da reformulação dos planos curriculares nas universidades, dando destaque à questão da nutrição e enfoque no seu impacto não apenas nas doenças cardiovasculares e, por fim, providenciando ações de formação para os profissionais que já se encontram no ativo. Visto ser uma área em constante mudança e crescimento, há que promover e facilitar estas formações de forma periódica e garantir a disponibilização de bases de dados com evidência a este respeito, para que seja possível os profissionais se manterem atualizados. Note-se que estes profissionais de saúde não incluem apenas os médicos, em particular aqueles que trabalham nas unidades de CSP, mas também os enfermeiros e nutricionistas, que acabam por ter uma relação de proximidade muito maior com os doentes. O objetivo é que estes profissionais sejam pró-ativamente capazes de gerir os fatores de risco associados à DA dos seus doentes mediante o seu aconselhamento, tal como sugere o “Plano Global para a resposta de Saúde Pública na Demência 2017-2025”. (1)

À medida que a DA progride, maior será a dificuldade que o doente terá em alimentar-se. A ausência de uma alimentação adequada pode levar a défices nutricionais que podem acelerar o curso da doença. Como já foi sendo dito ao longo da dissertação, a correção dos défices vitamínicos e nutricionais tem benefício na redução do risco e da velocidade de progressão da DA. Assim, as recomendações dietéticas adequadas num indivíduo com MCI ou DA estabelecida são da maior importância para garantir um consumo calórico adequado, assim como na prevenção desta questão dos défices nutricionais. No entanto, mesmo não se verifica para quando não existe este défice. Portanto, não devem ser recomendados suplementos em indivíduos sem insuficiências nutricionais ou aumento da demanda nutricional. Para saber se existe ou não défice, poder-se-á proceder à monitorização destes parâmetros (por exemplo, a medição da concentração sérica de vitaminas), embora não haja evidência nem recomendações que a tal digam respeito.

No que diz respeito à suplementação de outros compostos citados ao longo da dissertação, como o ómega-3, os polifenóis como o resveratrol, a quercetina, o oleocantal, a oleuropeína, entre outros, ainda não existe evidência clara que estabeleça irrevogavelmente a sua recomendação na prática clínica. No entanto, a evidência sugere de estes compostos possam ser benéficos, pelo que se devem apostar em ensaios clínicos randomizados que suportem a sua recomendação para fins preventivos e terapêuticos. Porém, seguindo uma MeDi, que é inerentemente rica nestes compostos, retira a necessidade de suplementação com este tipo de compostos.

4. Conclusões

A bibliografia consultada e reunida ao longo desta dissertação aponta para que exista uma influência positiva por parte da MeDi no MCI, na DA e na progressão de um para o outro. Este benefício deve-se, sobretudo, ao sinergismo conseguido por todos os seus componentes, como um todo.

Contudo, é importante realçar o papel do azeite na MeDi como principal fonte de gordura, por ser um alimento rico, não só em ácidos-gordos monoinsaturados, mas principalmente pelo seu conteúdo em polifenóis, como o oleocantal e a oleuropeína. Os PDP, que são a base deste padrão alimentar, também têm um papel preponderante no benefício da MeDi na DA, pelo seu elevado conteúdo também em polifenóis, em vitaminas e em fibra.

Apesar de tudo apontar para que os seus componentes individuais possuam propriedades que atuam na progressão da fisiopatologia da DA, são necessários mais ensaios clínicos randomizados de cada um destes compostos para ser possível transpor este benefício em recomendações de suplementação na prática clínica, tanto para fins preventivos como terapêuticos. No caso particular das vitaminas, existe evidência de que a sua suplementação tem benefícios claros no atraso da progressão da DA aquando da existência de défices das mesmas. Caso contrário, este benefício não está comprovado. Para avaliar estes défices poder-se-ão eventualmente dosear os níveis séricos das vitaminas nos doentes com MCI ou DA já estabelecida, porém, esta avaliação não está recomendada por rotina.

Embora a MeDi seja um padrão alimentar com muita evidência científica no que diz respeito à sua relação com doenças cardiovasculares, existe ainda um número de estudos muito limitado no âmbito da sua relação com doenças neurodegenerativas. Para além de escassos, eles são, na sua maioria, estudos do tipo transversal, dos quais não pode ser inferida causalidade, sendo que os seus resultados devem ser cautelosamente interpretados.

Por outro lado, um grande desafio que se impõe aos estudos longitudinais nesta área constitui a grande complexidade da fisiopatologia da DA, que é ainda incompreendida. Sendo esta uma patologia de diagnóstico difícil, particularmente em fases iniciais, existe alguma discrepância entre autores no que diz respeito a critérios de diagnóstico desta condição. É necessário *standardizar* esses critérios, tanto para a DA como para o MCI, sob o risco de existirem resultados muito discrepantes para a mesma população, o que se reflete e poderá continuar a refletir, na heterogeneidade de resultados destes estudos.

Outro problema que merece atenção é a heterogeneidade de caracterização de adesão à MeDi. Neste contexto, importa também criar critérios *standardizados* de adesão à dieta que tenham em atenção possíveis vieses, nomeadamente o aporte calórico. Aquando da caracterização da amostra em estudo, é também importante ter em atenção as características individuais dos sujeitos em estudo, a sua história pessoal, assim como as suas comorbilidades, hábitos e estilo de vida.

Porém, nada disto será possível se não se combater a percepção da sociedade de que a DA é inerente ao processo de envelhecimento cerebral, o que, infelizmente, é bem assente. Isto porque, se os indivíduos acham que a DA constitui um processo dito normal, atrasam a procura de ajuda médica e tal pode constituir um grande problema, uma vez que o controlo dos fatores de risco deve ser feito numa fase precoce.

Em suma, a evidência demonstra que uma maior adesão à MeDi se correlaciona positivamente com um menor risco de MCI, DA e na progressão de um para o outro, contudo, esta associação necessita de ser sedimentada, para que possa ser transposta para a realidade clínica, não só nos países mediterrânicos, como um pouco por todo o mundo.

Um dos maiores obstáculos a ultrapassar reside na complexidade da fisiopatologia da DA, que continua um mistério por desvendar. Os avanços científicos e a investigação levada a cabo têm-se revelado promissores, revelando, página por página, novas linhas de um livro que ainda só agora começou a ser escrito.

5. Bibliografia

1. Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025. Geneva: World Health Organization; 2017. 52p. Report No.: 978-92-4-151348-7.
2. Alzheimer Europe [Internet]. 2018 [updated 2015 Jul 23; cited 2018 Nov 11]. Available from: <https://www.alzheimer-europe.org/Dementia>.
3. Organização Mundial de Saúde [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 21]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
4. Dennis L. Kasper, Stephen L. hauser, Joseph Loscalzo, J.Larry Jameson, Dan L. Longo e Anthony S. Fauci. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th edition. McGraw-Hill Education; 2015.
5. Ravi SK, Narasingappa RB, Vincent B. Neuro-nutrients as anti-alzheimer's disease agents: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;1-20. DOI: 10.1080/10408398.2018.1481012.
6. Alzheimer's Society [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 21]. Available from: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/types-dementia/alzheimers-disease>
7. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, et al. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(2):271-82.
8. Aridi YS, Walker JL, Wright ORL. The Association between the Mediterranean Dietary Pattern and Cognitive Health: A Systematic Review. *Nutrients*. 2017 Jun 28;9(7). DOI: 10.3390/nu9070674.
9. Vassilaki M, Aakre JA, Syrjanen JA, Mielke MM, Geda YE, Kremers WK, et al. Mediterranean Diet, Its Components, and Amyloid Imaging Biomarkers. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(1):281-90.
10. Miranda A, Gómez-Gaete C, Mennickent S. Role of Mediterranean diet on the prevention of Alzheimer disease. *Rev Med Chil*. 2017 Apr;145(4):501-507. doi: 10.4067/S0034-98872017000400010.
11. Liu X, Jiao B, Shen L. The Epigenetics of Alzheimer's Disease: Factors and Therapeutic Implications. *Front Genet*. 2018 Nov 30;9:579. doi: 10.3389/fgene.2018.00579.
12. Pandareesh MD, Chauhan V, Chauhan A. Walnut Supplementation in the Diet Reduces Oxidative Damage and Improves Antioxidant Status in Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(4):1295-1305.
13. Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(6):358-72.
14. Hopperton KE, James NCE, Mohammad D, Irfan M, Bazinet RP. Dietary fish oil, and to a lesser extent the fat-1 transgene, increases astrocyte activation in response to intracerebroventricular amyloid- β 1-40 in mice. *Nutr Neurosci*. 2017 Nov 7:1-7.
15. Hopperton KE, Trépanier MO, Giuliano V, Bazinet RP. Brain omega-3 polyunsaturated fatty acids modulate microglia cell number and morphology in response to intracerebroventricular amyloid- β 1-40 in mice. *J Neuroinflammation*. 2016 Sep 29;13(1):257.

16. Hopperton KE, Mohammad D, Trépanier MO, Giuliano V, Bazinet RP. Markers of microglia in post-mortem brain samples from patients with Alzheimer's disease: a systematic review. *Mol Psychiatry*. 2018 Feb;23(2):177-198.
17. Hopperton KE, Trepanier MO, James NCE, Chouinard-Watkins R, Bazinet RP. Fish oil feeding attenuates neuroinflammatory gene expression without concomitant changes in brain eicosanoids and docosanoids in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun*. 2018 Mar;69:74-90.
18. Gugliandolo A, Bramanti P, Mazzon E. Role of Vitamin E in the Treatment of Alzheimer's Disease: Evidence from Animal Models. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 23;18(12).
19. Gardener SL, Rainey-Smith SR. The Role of Nutrition in Cognitive Function and Brain Ageing in the Elderly. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(3):139-49.
20. Rabin LA, Pare N, Saykin AJ, Brown MJ, Wishart HA, Flashman LA, Santulli RB. Differential memory test sensitivity for diagnosing amnesic mild cognitive impairment and predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2009;16(3):357-76.
21. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, Gronseth GS, Marson D, Pringsheim T, Day G, Sager M, Stevens J, Rae-Grant A. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Aug 21;90(3):126-35.
22. Chen Y, Lim P, Rogers KA, Rutt BK, Ronald JA. In Vivo MRI of Amyloid Plaques in a Cholesterol-Fed Rabbit Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(3):911-23.
23. Otaegui-Arrazola A, Amiano P, Elbusto A, Urdaneta E, Martinez-Lage P. Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought. *Eur J Nutr*. 2014;53(1):1-23.
24. Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável 2012. Direção Geral de Saúde (DGS). 2012 [cited 2018 Nov 22]. Available from: <http://www.alimentacaosaudavel.dgs.pt>
25. Mediterranean Diet. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO). [cited 2018 Nov 22]. Available from: <https://ich.unesco.org/en/RL/Mediterranean-diet-00884>
26. Salas-Salvado J, Becerra-Tomas N, Garcia-Gavilan JF, Bullo M, Barrubés L. Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease Prevention: What Do We Know? *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(1):62-7.
27. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Kosmidis MH, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Sakka P, Arampatzi X, Bougea A, Labropoulos I, Scarmeas N. Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet. *PLoS One*. 2017 Aug 1;12(8):e0182048. doi: 10.1371/journal.pone.0182048.
28. Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ, Sachdev P, Butterworth P. Western diet is associated with a smaller hippocampus: a longitudinal investigation. *BMC Med*. 2015;13:215.

29. La pirámide de la Dieta Mediterránea. Fundación Dieta Mediterránea. [cited 2018 Nov 22]. Available from: <https://dietamediterranea.com/nutricion-saludable-ejercicio-fisico/#piramide>
30. Hughes TF, Andel R, Small BJ, Borenstein AR, Mortimer JA, Wolk A, Johansson B, Fratiglioni L, Pedersen NL, Gatz M. Midlife fruit and vegetable consumption and risk of dementia in later life in Swedish twins. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18(5):413-420.
31. Zeng J, Chen L, Wang Z, Chen Q, Fan Z, Jiang H, Wu Y, Ren L, Chen J, Li T, Song W. Marginal vitamin A deficiency facilitates Alzheimer's pathogenesis. *Acta Neuropathol*. 2017;133(6):967-982.
32. Mosconi L, Murray J, Davies M, Williams S, Pirraglia E, Spector N, Tsui WH, Li Y, Butler T, Osorio RS, Glodzik L, Vallabhajosula S, McHugh P, Marmar CR, de Leon MJ. Nutrient intake and brain biomarkers of Alzheimer's disease in at-risk cognitively normal individuals: a cross-sectional neuroimaging pilot study. *BMJ Open*. 2014 Jun 24;4(6):e004850. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004850.
33. Reinhardt S GM, Stahlmann C, Hartmann T, Shudo K, Tomita T, Endres K. Rescue of Hypovitaminosis A Induces Non-Amyloidogenic Amyloid Precursor Protein (APP) Processing. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13(1):1277-89.
34. Kocot J, Luchowska-Kocot D, Kielczykowska M, Musik I, Kurzepa J. Does Vitamin C Influence Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders? *Nutrients*. 2017;9(7).
35. Farina N, Llewellyn D, Isaac M, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]* 2017 [cited 2018 Nov]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002854.pub5/full>
36. Serino A, Salazar G. Protective Role of Polyphenols against Vascular Inflammation, Aging and Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2018;11(1).
37. Claudine Manach AS, Christine Morand, Christian Rémésy, and Liliana Jimenez. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr*. 2004 May;79(5):727-747.
38. Williams DM, Hagg S, Pedersen NL. Circulating antioxidants and Alzheimer disease prevention: a Mendelian randomization study. *Am J Clin Nutr*. 2018; 109(1): 90-98. doi: 10.1093/ajcn/nqy225
39. Fernandez-Arroyo S, Camps J, Menendez JA, Joven J. Managing hypertension by polyphenols. *Planta Med*. 2015;81(8):624-9.
40. Thompson SV, Hannon BA, An R, Holscher HD. Effects of isolated soluble fiber supplementation on body weight, glycemia, and insulinemia in adults with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(6):1514-28.
41. Nocella C, Cammisotto V, Fianchini L, D'Amico A, Novo M, Castellani V, et al. Extra Virgin Olive Oil and Cardiovascular Diseases: Benefits for Human Health. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18(1):4-13.

42. Abuznait AH, Qosa H, Busnena BA, El Sayed KA, Kaddoumi A. Olive-oil-derived oleocanthal enhances beta-amyloid clearance as a potential neuroprotective mechanism against Alzheimer's disease: in vitro and in vivo studies. *ACS Chem Neurosci*. 2013;4(6):973-982.
43. Qosa H, Mohamed LA, Batarseh YS, Alqahtani S, Ibrahim B, LeVine H, 3rd, et al. Extra-virgin olive oil attenuates amyloid-beta and tau pathologies in the brains of TgSwDI mice. *J Nutr Biochem*. 2015;26(12):1479-1490.
44. Daniela Pantano, Luccarini I, Nardiello P, Servili M, Stefani M, Casamenti F. Oleuropein aglycone and polyphenols from olive mill waste water ameliorate cognitive deficits and neuropathology. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Jan;83(1):54-62.
45. Alhassan A, Young J, Lean MEJ, Lara J. Consumption of fish and vascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Atherosclerosis*. 2017;266:87-94.
46. Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nat Clin Pract Neurol*. 2009;5(3):140-52.
47. Gu Y, Brickman AM, Stern Y, Habeck CG, Razlighi QR, Luchsinger JA, Manly JJ, Schupf N, Mayeux R, Scarmeas N. Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort. *Neurology*. 2015 Nov 17;85(20):1744-51.
48. Petersen KS, Flock MR, Richter CK, Mukherjea R, Slavin JL, Kris-Etherton PM. Healthy Dietary Patterns for Preventing Cardiometabolic Disease: The Role of Plant-Based Foods and Animal Products. *Curr Dev Nutr*. 2017 Nov 6;1(12). doi: 10.3945/cdn.117.001289.
49. Ozawa M, Shipley M, Kivimaki M, Singh-Manoux A, Brunner EJ. Dietary pattern, inflammation and cognitive decline: The Whitehall II prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2017;36(2):506-512.
50. Solfrizzi V, Custodero C, Lozupone M, Imbimbo BP, Valiani V, Agosti P, Schilardi A, D'Introno A, La Montagna M, Calvani M, Guerra V, Sardone R, Abbrescia DI, Bellomo A, Greco A, Daniele A, Seripa D, Logroscino G, Sabbá C, Panza F. Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with Alzheimer's Disease and Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2017;59(3):815-849.
51. Lemire P, Brangier A, Beaudenon M, Duval GT, Annweiler C. Cognitive changes under memantine according to vitamin D status in Alzheimer patients: An exposed/unexposed cohort pilot study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:151-6.
52. WHO alcohol brief intervention training manual for primary care. Copenhagen: World Health Organization; 2017.
53. Caruana M, Cauchi R, Vassallo N. Putative Role of Red Wine Polyphenols against Brain Pathology in Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Front Nutr*. 2016;3:31.
54. Chassot LN, Scolaro B, Roschel GG, Cogliati B, Cavalcanti MF, Abdalla DSP, Castro IA. Comparison between red wine and isolated trans-resveratrol on the prevention and regression of atherosclerosis in LDLr ((-/-)) mice. *J Nutr Biochem*. 2018 Nov;61:48-55.
55. Granzotto A, Zatta P. Resveratrol and Alzheimer's disease: message in a bottle on red wine and cognition. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:95.

56. Ho L, Ferruzzi MG, Janle EM, Wang J, Gong B, Chen TY, Lobo J, Cooper B, Wu QL, Talcott ST, Percival SS, Simon JE, Pasinetti GM. Identification of brain-targeted bioactive dietary quercetin-3-O-glucuronide as a novel intervention for Alzheimer's disease. *FASEB J*. 2013;27(2):769-81.
57. Lee J, Torosyan N, Silverman DH. Examining the impact of grape consumption on brain metabolism and cognitive function in patients with mild decline in cognition: A double-blinded placebo controlled pilot study. *Exp Gerontol*. 2017 Jan;87(Pt A):121-8.
58. Schwarzingler M, Pollock BG, Hasan OSM, Dufouil C, Rehm J. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13: a nationwide retrospective cohort study. *The Lancet Public Health*. 2018 Feb 20; *Lancet Public Health*. 2018 Mar;3(3):e124-e132. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30022-7.
59. Radd-Vagenas S, Duffy SL, Naismith SL, Brew BJ, Flood VM, Fiatarone Singh MA. Effect of the Mediterranean diet on cognition and brain morphology and function: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2018 Mar 1;107(3):389-404.
60. Berti V, Walters M, Sterling J, Quinn CG, Logue M, Andrews R, Matthews DC, Osorio RS, Pupi A, Vallabhajosula S, Isaacson RS, de Leon MJ, Mosconi L. Mediterranean diet and 3-year Alzheimer brain biomarker changes in middle-aged adults. *Neurology*. 2018;90(20):e1789-e1798. doi: 10.1212/WNL.0000000000005527.
61. Luciano M, Corley J, Cox SR, Valdés Hernández MC, Craig LC, Dickie DA, Karama S, McNeill GM, Bastin ME, Wardlaw JM, Deary IJ. Mediterranean-type diet and brain structural change from 73 to 76 years in a scottish cohort. *Neurology*. 2017 Jan 31;88(5):449-455.
62. Akbaraly T, Sexton C, Zsoldos E, Mahmood A, Filippini N, Kerleau C, Verdier JM, Virtanen M, Gabelle A, Ebmeier KP, Kivimaki M. Association of Long-Term Diet Quality with Hippocampal Volume: Longitudinal Cohort Study. *Am J Med*. 2018 Nov;131(11):1372-1381.
63. Novais F, Starkstein S. Phenomenology of Depression in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;47(4):845-855.
64. Garcia JC, Bustos RH. The Genetic Diagnosis of Neurodegenerative Diseases and Therapeutic Perspectives. *Brain Sci*. 2018;8(12).