
O papel dos padrões alimentares na prevenção de demência: revisão da literatura

The role of dietary patterns in preventing dementia: Literature Review

Vanessa Moreno Caviglioni¹, Lara Bérghamo Silva¹

¹Curso de Nutrição da Universidade Paulista, São José do Rio Preto-SP, Brasil.

Resumo

Com o envelhecimento da população, a demência tornou-se um grande problema de saúde pública, sendo a doença de Alzheimer (DA) a mais comum. Sabe-se que a velhice e a genética são fatores de risco não modificáveis, porém estudos mostram que o desenvolvimento da DA possui forte relação com os fatores de risco modificáveis, dentre eles a nutrição, que tem chamado bastante atenção com a grande quantidade de evidências, mostrando forte relação entre a alimentação dos indivíduos com a neurodegeneração. É extremamente necessário investigar estratégias nutricionais de modo que se possa adiar ou até mesmo impedir o início da demência, dada a escassez de tratamentos farmacológicos eficazes na prevenção do declínio cognitivo. O objetivo da revisão foi analisar a influência dos padrões alimentares na prevenção do declínio cognitivo e da DA. Como metodologia, foram incluídos estudos do tipo observacionais e ensaios clínicos controlados feitos em humanos, adultos e idosos, publicados nos últimos 5 anos e que analisaram o componente alimentar. Dos 118 artigos encontrados apenas 8 atenderam os critérios e foram incluídos que dentre estes apenas 2 não apresentaram associação positiva entre dieta e prevenção do declínio cognitivo. Os demais estudos mostraram de alguma forma que dieta dentre outras covariáveis, possuem impacto consideravelmente positivo no envelhecimento do cérebro durante a meia idade. Concluiu-se que não há apenas um padrão alimentar capaz de retardar o surgimento de doenças neurodegenerativas, mas sim que diversos padrões alimentares com características em comum, possuem capacidade neuroprotetora.

Descritores: Comportamento alimentar; Dieta mediterrânea; Prevenção de doenças; Doença de Alzheimer; Demência; Envelhecimento

Abstract

As the population ages, dementia has become a major public health problem, with Alzheimer's disease (AD) being the most common. It is known that old age and genetics are non-modifiable risk factors, but studies show that the development of AD has a strong relationship with modifiable risk factors, among them nutrition, which has drawn a lot of attention with the large amount of evidence, showing a strong relationship between the diet of individuals and neurodegeneration. It is extremely necessary to investigate nutritional strategies so that dementia can be postponed or even prevented, given the scarcity of effective pharmacological treatments to prevent cognitive decline. The purpose of the review was to analyze the influence of dietary patterns on the prevention of cognitive decline and AD. As a methodology, observational-type studies and controlled clinical trials carried out on humans, adults and the elderly, published in the last 5 years and that analyzed the food component, were included. Of the 118 articles found, only 8 met the criteria and it was included that among these, only 2 did not show a positive association between diet and prevention of cognitive decline. The other studies have somehow shown that diet, among other covariates, have a considerably positive impact on brain aging during middle age. It was concluded that there is not only a dietary pattern capable of delaying the emergence of neurodegenerative diseases, but that different dietary patterns with common characteristics, have neuroprotective capacity.

Descriptors: Eating behavior; Mediterranean diet; Disease prevention; Alzheimer disease; Dementia; Ageing

Introdução

Com o envelhecimento da população, a demência tornou-se um grande problema de saúde pública. Os números de morte por demência mais que dobraram entre 2000 e 2016, sendo que em 2000 ela ocupava a 14^a posição no grupo das principais causas de morte do mundo e em 2016 já ocupava a 5^a posição. Dentre os tipos de demência, a Doença de Alzheimer (DA), que é uma doença multifatorial e irreversível, caracterizada por perda progressiva de memória episódica e deficiência cognitiva, é a mais comum, representando entre 60 e 70% dos casos e a estimativa é que em 2030, o número de pessoas com a DA chegue a 65,7 milhões.¹⁻⁴

Dada a carga crescente de DA e outras demências, a identificação de fatores que previnem ou retardam o início do declínio cognitivo é importante,⁵ visto que alterações patológicas no cérebro de um indivíduo com

o risco de desenvolvimento de demência podem começar 30 anos antes dos sintomas clínicos serem diagnosticados.⁶

Sabe-se atualmente que a velhice e a genética são fatores de risco não modificáveis, mas o que muitos estudos vem mostrando, é que o desenvolvimento da DA possui forte relação com os fatores de risco modificáveis como: a baixa escolaridade, diabetes mellitus, hipertensão, disfunção renal, álcool, fumo, colesterol alto, história de depressão, doenças cerebrovasculares, risco cardiovascular, estilo de vida sedentário e dieta, que quando combinados, respondem por mais da metade do risco em desenvolver a DA.⁶⁻⁸

Dentre todos os fatores de risco modificáveis, a nutrição tem chamado bastante atenção com a grande quantidade de evidências, que mostra forte relação entre a alimentação dos indivíduos com a neurodegeneração,^{7,9} sendo assim, é fundamental identificar os

potenciais fatores de proteção e de risco para o desenvolvimento do comprometimento cognitivo.⁹ Estudos epidemiológicos mostraram que alimentos como frutas, vegetais e ômega-3, possuem além dos nutrientes, compostos denominados fitonutrientes, que foram denominados de neuroprotetores ativos, e reduzem a incidência de DA.⁶

É extremamente necessário investigar estratégias nutricionais de modo que se possa adiar ou até mesmo impedir o início da demência, dada a escassez de tratamentos farmacológicos eficazes na prevenção do declínio cognitivo,¹⁰ pois estima-se que um atraso de 1 ano no início da progressão de DA, reduz o número de casos em 9,2 milhões em todo mundo.¹¹

O objetivo da presente revisão é analisar, por meio de levantamento bibliográfico, a possível influência dos padrões alimentares na prevenção do declínio cognitivo e da DA.

Revisão da literatura

O trabalho trata-se de uma revisão descritiva, no qual a pesquisa bibliográfica foi realizada usando a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) para seleção de artigos das bases de dados Medline, Lilacs, Scielo e Pubmed. Para busca dos estudos, o descritor “doença de Alzheimer” foi cruzado com os descritores “dieta mediterrânea”, “prevenção e controle”, “prevenção” e “alimentos”, o descritor “declínio cognitivo” foi cruzado com “dieta mediterrânea” e “padrões alimentares”. O descritor em inglês “*Alzheimer’s disease*” foi cruzado com os descritores “*Mediterranean diet*”, “*prevention*”, “*diet*”, “*food*” e “*prevention and control*”, o descritor “*cognitive decline*” foi cruzado com “*Mediterranean diet*” e “*food patterns*”.

Como critério de inclusão, foram aceitos estudos do tipo observacionais e ensaios clínicos controlados feitos em humanos, adultos e idosos, publicados nos últimos 5 anos e que analisaram o componente alimentar. Foram excluídos estudos feitos em animais e/ou publicados antes de 2016; estudos que analisaram suplementação de nutrientes e/ou fármacos; estudos que havia conflito de interesses; estudos feitos em pacientes com comprometimento cognitivo leve ou com a DA já diagnosticada.

Foram encontrados no total da pesquisa 118 artigos, dos quais depois de uma análise por título e resumo, 32 foram selecionados, destes, 8 atenderam todos os critérios e foram incluídos no atual estudo (Quadro 1).

Dentre os 8 estudos encontrados, Hill et al.¹⁴ (2018) e Fischer et al.¹⁹ (2018) não apresentaram associação positiva entre dieta e prevenção do declínio cognitivo e DA. Os demais estudos mostraram de alguma forma que dieta dentre outras covariáveis, possuem impacto consideravelmente positivo no envelhecimento do cérebro durante a meia idade.

Mosconi et al.¹² (2018) e Shannon et al.¹³ (2019) avaliaram em seus estudos a associação de adesão a dieta mediterrânea através de questionários de frequência alimentar juntamente com estilo de vida e medidas

de risco cardiovascular e tiveram resultados significativos. Ambos concluíram que maior adesão a dieta mediterrânea foi positivamente associada à baixo declínio cognitivo.^{12,13} Em contrapartida, Hill et al.¹⁴ (2018) em sua pesquisa com metodologia semelhante aos outros dois estudos mencionados, não encontraram associação entre dieta mediterrânea e deposição de beta amiloide no cérebro de mulheres de meia idade.¹⁴

Outros dois estudos relacionaram dieta e declínio cognitivo. Shakersain et al.¹⁵ (2016) analisaram a influência de padrões alimentares nas mudanças cognitivas. Por meio de questionários de frequência alimentar detectaram 2 padrões de dieta, a prudente e a ocidental. A dieta prudente foi caracterizada por maior ingestão de vegetais, frutas, cereais, leguminosas, temperos naturais, arroz, grãos integrais, macarrão, laticínios com baixo teor de gorduras e aves, e o padrão ocidental caracterizado por maior ingestão de carne vermelha/processada, gordura saturada/trans, grãos refinados, açúcar, cerveja e destilados. Aos participantes com maior adesão a dieta ocidental, foi associada a maior declínio cognitivo neste estudo onde acompanharam durante 6 anos idosos maiores de 60 anos.¹⁵ No segundo, Taylor et al.¹⁶ (2017) analisaram a relação da dieta com alto índice glicêmico e deposição de beta amiloide em idosos com idade entre 65 e 90 anos cognitivamente normais. O grupo com amiloide elevada consumiu mais carboidratos e açúcar do que o grupo não elevado, sendo o consumo de açúcar o fator que se correlacionou negativamente com a cognição global e desempenho cognitivo em vários testes neuro psicológicos gerais.¹⁶

Por último, 3 estudos associaram déficit cognitivo e alimentação por ângulos diferentes. No primeiro, Hayden et al.¹⁷ (2017), analisaram o potencial inflamatório da dieta de 7.085 mulheres. Neste estudo, 45 itens alimentares relatados pelas participantes foram relacionados com 6 biomarcadores inflamatórios (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α e PCR). No grupo com maior potencial inflamatório, o risco de comprometimento cognitivo leve ou provável demência aumentou consideravelmente em relação ao grupo com potencial inflamatório menor.¹⁷ No segundo, Okubo et al.¹⁸ (2017) analisaram o padrão alimentar dos japoneses mais velhos em associação com déficit cognitivo. Identificaram 3 padrões dietéticos, o primeiro denominado “Alimentos, vegetais e peixes” caracterizado por alta ingestão de vegetais verdes, soja, algas marinhas, cogumelos, batatas, frutas, peixes e chá verde, o segundo, “Arroz e sopa de missô” caracterizado por alto consumo de pão, gorduras, óleo e sorvete e o terceiro “Alimentação animal” caracterizado por alto consumo de carne processada, frango, moluscos e carne vermelha. O padrão “Alimentos, vegetais e peixes” correlacionado com ingestão de proteínas, ácidos graxos poliinsaturados (PUFA), ômega-3, ômega-6, fibras, vitaminas antioxidantes, e vitaminas do complexo B, foi fortemente associado de maneira positiva com melhor função cognitiva, permanecendo positivo mesmo após ajuste para potenciais efeitos de confusão.¹⁸ No terceiro e último estudo selecionado, Fischer et al.¹⁹ (2018) analisaram se alimentos individuais,

Quadro 1. Extração de dados dos artigos analisados.

Autores/ano	Tipo de Estudo	Participantes/Idade	Duração	Resultados Significativos
Mosconi et al. ¹² (2018)	Estudo observacional transversal	116 participantes com idade entre 30-60 anos	Não aplicável	Dieta estilo mediterrânea reduz fatores de risco vascular e pode ser neuroprotetora durante envelhecimento.
Shannon et al. ¹³ (2019)	Estudo de coorte prospectivo	8009 participantes com idade entre 40-79 anos.	18 anos	Maior adesão a dieta mediterrânea está associada a melhor função cognitiva.
Hill et al. ¹⁴ (2018)	Estudo observacional transversal	111 mulheres saudáveis com idade entre 45-55 anos	Não aplicável	Não encontrou associação entre dieta mediterrânea e deposição de beta amiloide.
Shakersain et al. ¹⁵ (2016)	Estudo longitudinal	2223 participantes com idade > 60 anos	6 anos	A maior adesão ao padrão dieta ocidental foi associada a maior declínio cognitivo.
Taylor et al. ¹⁶ (2017)	Estudo observacional transversal	128 participantes com idade > 65 anos	Não aplicável	Dieta com alto índice glicêmico foi associada a maior carga amiloide cerebral e subsequente risco de DA.
Hayden et al. ¹⁷ (2017)	Estudo de coorte prospectivo	7085 mulheres com idade entre 65-79 anos	20 anos	O grupo que tinha dieta com propriedades pró inflamatórias foi associada com pior função cognitiva e maior risco de comprometimento cognitivo leve ou provável DA.
Okubo et al. ¹⁸ (2017)	Estudo observacional transversal	635 participantes com idade entre 69-71 anos	Não aplicável	Maior consumo de vegetais verde escuro, produtos de soja, frutas e peixes pode ter efeito benéfico sobre função cognitiva em japoneses mais velhos.
Fischer et al. ¹⁹ (2018)	Estudo de coorte prospectivo	2622 participantes ≥ 75 anos	10 anos	Não encontrou evidências de que alimentos estudados de maneira isolada sejam protetores para declínio cognitivo.

conhecidos como neuroprotetores ou neurodegenerativos, estavam longitudinalmente associados à incidência da DA e possível declínio de memória. Os alimentos analisados foram o chá verde, café, vinho branco, vinho tinto, azeite de oliva, peixe fresco, frutas e vegetais, carne vermelha e salsichas. Como resultado da pesquisa, não houve evidências de que alimentos isolados protejam contra declínio cognitivo, com exceção do vinho tinto, que foi o único item relacionado a prevenção de DA. Porém isso foi verdadeiro apenas para homens, enquanto para mulheres a maior ingestão de vinho tinto foi associada a maior incidência de DA.¹⁹

Discussão

Nesta revisão, verificou-se que não há um único padrão alimentar a se seguir capaz de retardar o processo de neurodegeneração, mas sim, que diversos padrões alimentares são neuroprotetores, porém o que todos estes possuem em comum é a ingestão de frutas, verduras, legumes, cereais integrais, laticínios com baixo teor de gordura, peixes, aves, alto consumo de gorduras monoinsaturadas e poliinsaturadas, baixo consumo de alimentos ultra processados, de gorduras saturadas e consumo de álcool moderado nas refeições, ou seja, uma dieta com alta ingestão de nutrientes antioxidantes e anti-inflamatórios com características em comum à

dieta mediterrânea e a dieta do tipo prudente. Notou-se que este comportamento alimentar juntamente com um estilo de vida saudável, promove redução no risco de doenças crônicas, principalmente obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes mellitus, fatores de risco para demência já demonstrados em literatura.

Estudos observacionais mostraram que níveis mais altos de atividade física estão associados a um risco menor de doenças cardiovasculares e que indivíduos fisicamente ativos são menos propensos a desenvolver demência,²⁰ isto pode explicar o resultado negativo do estudo de Hill et al.¹⁴ (2018), já que este não adicionou covariáveis relacionadas a estilo de vida e atividade física. Todos os outros estudos incluídos na revisão avaliaram covariáveis de atividade física, índice de massa corporal, idade, educação e ingestão energética total.

Já se sabe que o cérebro é vulnerável aos danos oxidativos devido seu alto teor de ácidos graxos facilmente peroxidáveis, alto consumo da taxa de oxigênio como meio de produção de energia nas mitocôndrias, o que resulta em subprodutos de radicais altamente reativos, e pela escassez de enzimas antioxidantes endógenas em comparação com outros tecidos.²¹⁻²³ Dessa forma, tanto as patologias como acidente vascular cerebral (AVC), hipertensão, diabetes mellitus e hipercolesterolemia,

os riscos relacionados ao estilo de vida como tabagismo, inatividade física e intelectual, ingestão elevada de calorias e o próprio envelhecimento estão intimamente associadas com aumento na produção e propagação de espécies reativas de oxigênio (ROS), e este estresse crônico tem forte impacto no envelhecimento das células, em particular no processo neurodegenerativo,²⁴ com provável processo inflamatório, visto que o aumento de placas neurofibrilares encontradas no cérebro de portadores de DA pode ser exacerbada pela exposição aos ROS.^{23,25}

A dieta mediterrânea, um padrão alimentar típico dos países da costa mediterrânea, sugerido como um padrão saudável para saúde de maneira geral possui características semelhantes com uma dieta prudente. A dieta do padrão mediterrâneo é caracterizada por alta ingestão de vegetais, legumes frutas e verduras, cereais integrais, alta ingestão de azeite e nozes, consumo moderadamente alto de peixes, baixa ingestão de produtos lácteos, principalmente na forma de queijos e iogurte, baixa ingestão de carnes vermelhas e consequentemente de gorduras saturadas e moderada ingestão de aves. Também faz parte do padrão de dieta mediterrânea o consumo moderado de vinho tinto durante as refeições.²⁶⁻²⁸

Recentemente, alguns estudos associaram dieta mediterrânea à saúde cerebral,²⁹ comprovando por imagens de ressonância magnética, que o cérebro de pessoas de meia idade saudáveis que seguiam uma dieta mediterrânea, apresentava menor atrofia e menor acúmulo da proteína beta amiloide, em comparação com as pessoas que não seguiram a dieta. A explicação para tais benefícios, é que esta dieta atuaria na redução da inflamação e do estresse oxidativo cerebral, devido sua capacidade antioxidante impedindo formação de placas e emaranhados que danificam as células cerebrais em portadores da DA.^{30,31} Estudos em humanos comprovam que indivíduos com maior adesão a dieta mediterrânea possuem níveis plasmáticos mais altos de glutathione, um tripeptídeo que equilibra o sistema redox. Antioxidantes presentes na dieta mediterrânea como vitamina C, vitamina E, carotenoides, polifenóis, zinco e selênio, funcionam como “poupadores” do ciclo redox contribuindo com o aumento da glutathione na sua forma reduzida.³¹⁻³⁴

Um estudo de coorte prospectivo de 5 anos que acompanhou 1410 adultos (≥65 anos) franceses mostrou que maior adesão a dieta mediterrânea foi associada a um declínio cognitivo mais lento em mini exames do estado mental,³⁵ um outro estudo de coorte prospectivo com 8.085 participantes também franceses com idade acima de 65 anos, demonstrou que o consumo frequente de frutas e vegetais, peixes e óleos ricos em ômega-3 pode diminuir o risco de demência e DA.³⁶ O ômega-3, um ácido graxo poliinsaturado, possui efeito protetor, pois é constituinte primário das membranas neuronais influenciando positivamente na função e fluidez.³⁷

É conhecido que o padrão alimentar ocidental é composto por alta ingestão de carne vermelha, carne

processada, grãos refinados, doces e sobremesas, batatas fritas e produtos lácteos com alto teor de gordura,³⁸ e que uma dieta rica em gorduras saturadas tem demonstrado efeitos deletérios à saúde cognitiva, pois diferente dos ácidos graxos insaturados como o ômega-3, o ácido graxo saturado se acumula nas membranas neuronais aumentando sua rigidez e espessura.³⁷

Interessantemente, há uma correlação grande entre patologias cerebrais e doenças cardiovasculares no que diz respeito ao papel dos lipídeos. Ambos os ácidos graxos monoinsaturados e poliinsaturados baixos, bem como os níveis elevados de colesterol e ácidos graxos saturados estão associados a aterosclerose, obesidade e representam fatores de risco estabelecidos para a doença de Alzheimer, AVC e demência vascular,³⁷ contribuindo com o estresse oxidativo.²⁵

Pesquisadores também sugerem que a alta ingestão de gorduras saturadas na dieta, aumentam a produção de citocinas IL-1, IL-6 e TNF- alfa, que possuem funções pró-inflamatórias e atuam como mediadores neuro inflamatórios causando morte neuronal.³⁹ Um estudo que analisou 2560 idosos acima de 65 anos, sem histórico de problemas cardiovasculares ou diabetes, mostrou que maior ingestão de gordura saturada foi linearmente associada com maior declínio cognitivo ao longo de 6 anos.⁴⁰

Em contrapartida, o padrão alimentar prudente caracterizado pelo maior consumo de vegetais, frutas, legumes, grãos inteiros, peixes e aves é associado a taxas mais baixas de diabetes,^{38,41} conhecido como um fator de risco para doenças neurodegenerativas comprovados em muitos estudos.⁴²⁻⁴⁴ Foram detectados no cérebro de pacientes com diabetes uma redução da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral relacionado ao aumento da resistência em artérias cerebrais médias, levando a hipoperfusão cerebral e atrofia cortical, impactando negativamente a cognição.^{45,46}

Neergaard et al.⁴⁷ (2017) mostraram em seu estudo que indivíduos com níveis de glicose plasmática em jejum alterados, tinham maiores chances de disfunção cognitiva em comparação com indivíduos normoglicêmicos.⁴⁷ Outro estudo observacional que examinou 60 voluntários idosos sem demência, portadores de resistência à insulina, mostrou risco aumentado para deposição de beta amiloide, independentemente de ser ou não portador da apolipoproteína (APOE e4), um forte componente genético para DA.^{48,49}

Manter uma dieta hipocalórica, bem como atividades físicas e intelectuais, representa uma estratégia importante para a prevenção da DA. Comer em excesso é um fator de risco bem estabelecido para AVC e uma ingestão calórica elevada pode estar associado a risco aumentado de DA.⁵⁰ O acúmulo de evidências sugere que a obesidade, particularmente central/abdominal, contribui com a inflamação crônica levando ao desenvolvimento da resistência à insulina e síndrome metabólica, que está intimamente ligada a diabetes, doenças cardiovasculares (DCV) e demência.^{45,51}

Foi sugerido que uma ingestão diária de 1.800 a 2.200 calorias para adultos moderadamente ativos pode

reduzir drasticamente o risco de DA,²¹ isso pode também explicar o fato de uma dieta ocidental ser considerada neurodegenerativa, visto que esta possui densidade calórica considerável.

Muitas pesquisas demonstraram que a obesidade em indivíduos na meia idade pode ser um índice de comprometimento cognitivo leve nos anos posteriores.⁵² Um estudo que acompanhou 1462 mulheres durante 32 anos, mostraram que uma relação cintura quadril (RCQ) na meia-idade maior que 0,80 centímetros aumentou o risco de demência aproximadamente duas vezes entre os participantes sobreviventes.⁵³

Visto que a dieta prudente tem sido observada como neuroprotetora, um ponto bastante curioso é que quando analisamos nutrientes de maneira isolada, como no caso do estudo de Fischer et al.¹⁹ (2018) incluído nesta revisão, não obtivemos resultados satisfatórios. A explicação para este resultado pode ser que, embora o estudo de nutrientes seja valioso para epidemiologia de várias doenças, este tipo de análise possui limitações metodológicas. Primeiro porque pessoas não comem nutrientes isolados, mas sim fazem refeições com variedade de alimentos, com combinações complexas de nutrientes que provavelmente são interativos, sinérgicos e antagonísticos entre si, e segundo porque a ingestão de alguns nutrientes está comumente associada a alguns padrões dietéticos habituais, fazendo a análise de nutriente único ser potencialmente confundido pelo efeito dos padrões alimentares.^{54,55} Partimos então com a hipótese de que talvez o pequeno efeito modulador de cada nutriente pode ter efeito clinicamente relevante quando usado em combinação.³⁷

Atualmente sabe-se que não há tratamento farmacológico para a DA, portanto a adoção de uma alimentação rica em nutrientes antioxidantes, anti-inflamatórios, ácidos graxos insaturados, principalmente ômega-3 e baixo consumo de gorduras saturadas relacionadas com hábitos de vida saudáveis parecem ser a melhor alternativa para retardar o aparecimento de comprometimento cognitivo leve e possível demência.

Conclusão

Conclui-se que o padrão alimentar mais próximo ao padrão prudente, com características de uma dieta do estilo mediterrâneo pode prevenir o surgimento de doenças neurodegenerativas. Este padrão, juntamente a um estilo de vida com hábitos saudáveis, protege contra doenças crônicas promovendo redução no estresse oxidativo e consequentemente da inflamação, sendo estas comprovadas em literatura como fatores de risco para demência.

Referências

1. Fratiglioni L, Winblad B, von Strauss E. Prevention of Alzheimer's disease and dementia. Major findings from the Kungsholmen Project. *Physiol Behav* [Internet]. 2007;92(1-2): 98-104. Doi: 10.1016/j.physbeh.2007.05.059.

2. Organização Pan Americana da Saúde /Organização Mundial da Saúde OMS (BR) [Internet]. [acesso 2 Set 2020]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5638:10-principais-causas-de-morte-no-mundo&Itemid=0.

3. Teixeira JB, Souza Junior PRB, Higa J, Theme Filha MM. Doença de Alzheimer: Estudo da mortalidade no Brasil, 2000-2009. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2015 [acesso 2 Set 2020]; 31(4):850-60. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00144713>.

4. D'Cunha NM, McKune AJ, Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Thomas J, Mellor DD, et al. Evaluation of dietary and lifestyle changes as modifiers of S100 β levels in Alzheimer's disease. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2019 Jan 2 [acesso 17 set 2020];22(1):1-18. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1028415X.2017.1349032>.

5. Lehtisalo J, Ngandu T, Valve P, Antikainen R, Laatikainen T, Strandberg T, et al. Nutrient intake and dietary changes during a 2-year multi-domain lifestyle intervention among older adults: Secondary analysis of the Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) randomized controlled trial. *Br J Nutri*. 2017;28;118(4):291-302.

6. Sharman MJ, Gyengesi E, Liang H, Chatterjee P, Karl T, Li Q-X, et al. Assessment of diets containing curcumin, epigallocatechin-3-gallate, docosahexaenoic acid and α -lipoic acid on amyloid load and inflammation in a male transgenic mouse model of Alzheimer's disease: Are combinations more effective? *Neurobiol Dis*. 2019; 124: 505-19.

7. Sousa MJ, Guimarães J. Prevenção da doença de Alzheimer: o papel da dieta mediterrânea. *Rev Nutr*. 2015; 28(6) 691-703. doi: [org/10.1590/1415-52732015000600011](https://doi.org/10.1590/1415-52732015000600011).

8. Galvin JE. Prevention of Alzheimer's Disease: Lessons Learned and Applied. *Journal of the American Geriatrics Society* [Internet]. 2017 [2020 Sep 14];65(10):2128-33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgs.14997>

9. Cao L, Tan L, Wang HF, Jiang T, Zhu XC, Lu H, et al. Dietary Patterns and Risk of Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Mol Neurobiol*. 2016;53(9):6144-54.

10. Tussing-Humphreys L, Lamar M, Blumenthal JA, Babyak M, Fantuzzi G, Blumstein L, et al. Building research in diet and cognition: The BRIDGE randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials*. 2017; 1;59:87-97. doi: 1.1016/j.vvy.2017.06.003.

11. Qin B, Xun P, Jacobs DR, Zhu N, Daviglius ML, Reis JP, et al. Intake of niacin, folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 through young adulthood and cognitive function in midlife: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2017;106:1032-72. <https://doi.org/10.3945/ajcn>.

12. Mosconi L, Walters M, Sterling J, Quinn C, McHugh P, Andrews RE, et al. Lifestyle and vascular risk effects on MRI-based biomarkers of Alzheimer's disease: A cross-sectional study of middle-aged adults from the broader New York City area. *BMJ Open* [Internet]. 2018 [access 2021 Mar 6];8(3). Available from: [/pmc/articles/PMC5875649/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31204785/)

13. Shannon OM, Stephan BCM, Granic A, Lentjes M, Hayat S, Mulligan A, et al. Mediterranean diet adherence and cognitive function in older UK adults: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk (EPIC-Norfolk) Study. *American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2019 [access 2021 Mar 1];110(4):938-48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31204785/>.

14. Hill E, Szoek C, Dennerstein L, Campbell S, Clifton P. Adherence To The Mediterranean Diet Is Not Related To Beta-Amyloid Deposition: Data From The Women's Healthy Ageing Project. *Prevent Alzheimer's Dis* [Internet]. 2018 [access 2021 Mar 6]; 5(2):1–5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.14283/jpad.2018.12>
15. Shakersain B, Santoni G, Larsson SC, Faxén-Irving G, Fastbom J, Fratiglioni L, et al. Prudent diet may attenuate the adverse effects of Western diet on cognitive decline. *Alzheimer's Dementia* [Internet]. 2016 [access 2021 Mar 8];12(2):100–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2015.08.002>
16. Taylor MK, Sullivan DK, Swerdlow RH, Vidoni ED, Morris JK, Mahnken JD, et al. A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2017 [access 2021 Mar 6];106(6):1463–70. Available from: [/pmc/articles/PMC5698843/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2788843/)
17. Hayden KM, Beavers DP, Steck SE, Hebert JR, Tabung FK, Shivappa N, et al. The association between an inflammatory diet and global cognitive function and incident dementia in older women: The Women's Health Initiative Memory Study. *Alzheimer's Dementia*. 2017;13(11):1187–96.
18. Okubo H, Inagaki H, Gondo Y, Kamide K, Ikebe K, Masui Y, et al. Association between dietary patterns and cognitive function among 70-year-old Japanese elderly: a cross-sectional analysis of the SONIC study. *Nutri J* [Internet]. 2017 [access 2021 Mar 6];16(1):56. Available from: <http://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-017-0273-2>
19. Fischer K, van Lent DM, Wolfsgruber S, Weinhold L, Kleineidam L, Bickel H, et al. Prospective associations between single foods, Alzheimer's dementia and memory decline in the elderly. *Nutrients*. 2018;10(7):852.
20. Blumenthal JA, Smith PJ, Mabe S, Hinderliter A, Lin PH, Liao L, et al. Lifestyle and neurocognition in older adults with cognitive impairments: A randomized trial. *Neurology* [Internet]. 2019 [access 2021 Apr 3];92(3):E212–23. Available from: <https://n.neurology.org/content/92/3/e212>
21. Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X, Moreira PI, Perry G, Smith MA. Involvement of oxidative stress in Alzheimer disease [Internet]. Vol. 65, *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006 [access 2021 Apr 16]. p. 631–41. Available from: <https://academic.oup.com/jnen/article/65/7/631/2646707>
22. Head E. Oxidative damage and cognitive dysfunction: Antioxidant treatments to promote healthy brain aging [Internet]. Vol. 34, *Neurochem Res*. 2009;34(4): 670–8. doi: 10.1007/s11064-008-9808-4.
23. Matsuda S, Nakagawa Y, Tsuji A, Kitagishi Y, Nakanishi A, Murai T. Implications of PI3K/AKT/PTEN Signaling on Superoxide Dismutases Expression and in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Diseases* [Internet]. 2018 [access 2021 Apr 25];6(2):28. Available from: [/pmc/articles/PMC6023281/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3023281/)
24. Carlini V, Verduci I, Cianci F, Cannavale G, Fenoglio C, Galimberti D, et al. CLIC1 protein accumulates in circulating monocyte membrane during neurodegeneration. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Feb 2 [access 2021 Apr 25];21(4). Available from: [/pmc/articles/PMC7073046/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3273046/)
25. Grizzanti J, Lee HG, Camins A, Pallas M, Casadesus G. The therapeutic potential of metabolic hormones in the treatment of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease [Internet]. *Nutr Res*. 2016 [access 2021 Apr 18];36: 1305–15. Available from: [/pmc/articles/PMC5490446/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27490446/)
26. Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 [access 2021 Jun 11];348(26):2599–608. Available from: www.nejm.org.
27. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [access 2021 Jun 11]; 378(25):e34. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1800389>
28. Corella D, Barragán R, Ordovás JM, Coltell Ó. Nutrigenética, nutrigénomica y dieta mediterránea: una nueva visión para la gastronomía. *Nutr Hosp*. 2018;35:19–27. doi: 10.20960/nh.2120.
29. Féart C, Samieri C, Barberger-Gateau P. Mediterranean diet and cognitive function in older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2010 [access 2020 Sep 20];13(1):14–8. Available from: <http://journals.lww.com/00075197-201001000-00004>.
30. Sohn E. How the evidence stacks up for preventing Alzheimer's disease. *Nature*. 2018;26;559(7715):S18–20.
31. Dai J, Jones DP, Goldberg J, Ziegler TR, Bostick RM, Wilson PW, et al. Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2008 [access 2021 May 9];88(5):1364–70. Available from: [/pmc/articles/PMC3076211/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/183076211/)
32. Minich DM, Brown BI. A review of dietary (Phyto) nutrients for glutathione support [Internet]. 2019;11(9):2073. doi:10.3390/nu11092073.
33. Rosenblat M, Coleman R, Aviram M. Increased macrophage glutathione content reduces cell-mediated oxidation of LDL and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [Internet]. *Atherosclerosis*. 2002;163(1):17–28.
34. Bettermann EL, Hartman TJ, Easley KA, Ferranti EP, Jones DP, Quyyumi AA, et al. Higher Mediterranean diet quality scores and lower body mass index are associated with a less-oxidized plasma glutathione and cysteine redox status in adults. *J Nutr* [Internet]. 2018 [access 2021 May 9];148(2):245–53. Available from: [/pmc/articles/PMC6251672/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30251672/)
35. Féart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues JF, et al. Adherence to a mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2009 [access 2021 Apr 3];302(6):638–48. Available from: <https://jamanetwork.com/>
36. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, et al. Dietary patterns and risk of dementia. The Three-City cohort study*. 2007;69:20.
37. van der Beek EM, Kamphuis PJGH. The potential role of nutritional components in the management of Alzheimer's Disease. *Eur J Pharmacol*. 2008; 585:197–207.
38. Jacobs DR, Steffen LM. Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2003 [access 2021 Apr 2];78(3):508S–513S. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/78/3/508S/4689988>.
39. Kalli E. Nutritional Lipidomics in Alzheimer's Disease. *Adv Exp Med Biol*. Springer; 2020; 95–104.
40. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney C, Wilson RS. Dietary fat intake and 6-year cognitive change in an older biracial community population. *Neurology*. 2004;62(9).
41. Ortega RM. Importance of functional foods in the Mediterranean diet. *Public Health Nutr*. 2006; 9 (8A):1136–40. doi: 10.1017/S1368980007668530.
42. Ekblad LL, Johansson J, Helin S, Viitanen M, Laine H, Puukka P, et al. Midlife insulin resistance, APOE genotype, and late-life brain amyloid accumulation. *Neurology*. 2018;90(13):e1150–7.
43. Almeida-Pititto B, Alamada Filho C, Cendoroglo MS. Déficit Cognitivo: mais uma Complicação do Diabetes Melito? *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(7).

44. van Agtmaal MJM, Houben AJHM, de Wit V, Henry RMA, Schaper NC, Dagnelie PC, et al. Prediabetes is associated with structural brain abnormalities: the maastricht study. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2535–43.
45. Daulatzai MA. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 2017;95(4): 943–72.
46. Novak V, Last D, Alsop DC, Abduljalil AM, Hu K, Lepicovsky L, et al. Cerebral blood flow velocity and periventricular white matter hyperintensities in type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2006 [access 2021 May 1];29(7):1529–34. Available from: /pmc/articles/PMC1978169/
47. Neergaard JS, Dragsbæk K, Christiansen C, Nielsen HB, Brix S, Karsdal MA, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, and cognitive dysfunction: Does your metabolic profile affect your brain? *Diabetes*. 2017;66(7):1957–63.
48. Ekblad LL, Johansson J, Helin S, Viitanen M, Laine H, Puukka P, et al. Midlife insulin resistance, APOE genotype, and late-life brain amyloid accumulation. *Neurology*. 2018;90(13):e1150–7.
49. Ojopi EPB, Bertoncini AB, Dias Neto E. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. *Rev Psiq Clin*. 2004;31(1):28-33.
50. Mattson MP, Duan W, Guo Z. Meal size and frequency affect neuronal plasticity and vulnerability to disease: cellular and molecular mechanisms. *J. Neurochem*. 2003;84(3):417-31e.
51. Bednarska-Makaruk M, Graban A, Wiśniewska A, Łojkowska W, Bochyńska A, Gugafa-Iwaniuk M, et al. Association of adiponectin, leptin and resistin with inflammatory markers and obesity in dementia. *Biogerontology*. 2017;18(4):561–80.
52. Kang S, Lee Y, Lee JE. Metabolism-Centric Overview of the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Yonsei Med J* [Internet]. 2017 [access 2021 Apr 16];58(3):479. Available from: <https://ejournal.yonsei.ac.kr/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2017.58.3.479>
53. Gustafson DR, Bäckman K, Waern M, Östling S, Guo X, Zandi P, et al. Adiposity indicators and dementia over 32 years in Sweden. *Neurology*. 2009;73(19):1559-66. Available from: www.neurology.org
54. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13:3-9.
55. Kitagishi Y, Matsuda S. Diets involved in PPAR and PI3K/AKT/PTEN pathway may contribute to neuroprotection in a traumatic brain injury [Internet]. Vol. 5, *Alzheimer's Research and Therapy*. BioMed Central; 2013 [access 2021 Apr 21]. p. 42. Available from: /pmc/articles/PMC3978568/

Endereço para correspondência:

Vanessa Moreno Caviglioni
Rua José Siriane, 114 - Centro
Tanabi-SP, CEP 15.170-000
Brasil

E-mail: vanessacaviglioni@gmail.com

Recebido em 14 de junho de 2021
Aceito em 18 de agosto de 2021