

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACVEST
CURSO DE NUTRIÇÃO

LUCAS GODINHO DA SILVA

**NEUROCIÊNCIA NUTRICIONAL: ASPECTOS NUTRICIONAIS NA SAÚDE
MENTAL**

LAGES - SC

2020

LUCAS GODINHO DA SILVA

NEUROCIÊNCIA NUTRICIONAL: ASPECTOS NUTRICIONAIS NA SAÚDE MENTAL

LUCAS GODINHO DA SILVA

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Nutrição do Centro Universitário Unifacvest, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Professora Dra. Nádia Webber Dimer.

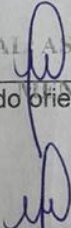
Co-orientadora: Professora Esp. Patricia Guimarães Baptista.

Lages, SC 08/07 /2020.

Nota 10

NEUROCIÊNCIA NUTRICIONAL ASPECTOS NUTRICIONAIS NA SAUDE

(Assinatura do orientador do trabalho)



Nádia Webber Dimer
Coordenadora do Curso de Nutrição

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Nutrição do Centro Universitário Unifacvest, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Professora Dra. Nádia Webber Dimer.

LAGES 2020 Co-orientadora: Professora Esp. Patricia Guimarães Baptista.

Lages, SC / /2020

Nota

NEUROCIÊNCIA NUTRICIONAL: ASPECTOS NUTRICIONAIS NA SAÚDE MENTAL

LUCAS GODINHO DA SILVA¹

PROF^a. DRA. NÁDIA WEBBER DIMER²

PROF^a. PATRÍCIA GUIMARÃES BAPTISTA³

RESUMO

A exploração de estratégias para prevenir ou retardar o aparecimento de doenças mentais, incluindo a identificação de fatores de risco, tornou-se uma das principais prioridades da saúde pública global. O papel da nutrição na neurociência cognitiva é complexo porque, como em todos os aspectos da nutrição, é multifatorial. A preocupação não é simplesmente com o impacto de uma única substância química no encéfalo, mas com múltiplos nutrientes, metabólitos e fatores de interação. A nutrição pode afetar o encéfalo durante todo o ciclo da vida, com profundas implicações para a saúde mental e doenças degenerativas. Muitos aspectos da nutrição, de dietas inteiras a nutrientes específicos, afetam a estrutura e a função do encéfalo. A presente revisão enfoca ideias recentes sobre o papel da nutrição na cognição e na saúde mental. Em seguida, revisamos as evidências do papel de nutrientes/componentes alimentares selecionados - ácidos graxos ômega-3 e vitaminas do complexo B - no encéfalo e, portanto, a modulação da função cognitiva e da saúde mental. Evidências convergentes indicam múltiplas vias pelas quais esses nutrientes podem auxiliar na função cerebral. A dieta e a nutrição oferecem metas modificáveis, chave para a prevenção de transtornos mentais, tendo papel fundamental na promoção da saúde mental. À medida que aumentam as evidências que conectam a nutrição às doenças neuroimunes e neuroinflamatórias, a possibilidade de alterar a dieta como estratégia de tratamento é uma progressão lógica na era da medicina translacional.

Palavras-chave: Saúde mental; Nutrição; Vitaminas B; PUFA; Neuro-nutrientes.

¹ Acadêmico do Curso de Nutrição do Centro Universitário UNIFACVEST.

² Graduada em Nutrição pela Universidade do Extremo Sul Catarinense, Mestrado/ Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade do Extremo Sul (UNESC).

³ Graduada em Nutrição pela Universidade Federal de Pelotas- RS (UFPEL), Pós-graduada em Administração em Serviços de Saúde (UNAREP-SP/SMRG-RS) e em Gestão Estratégica de Pessoas (Faculdade Senac SC).

NUTRITIONAL NEUROSCIENCE: NUTRITIONAL ASPECTS IN MENTAL HEALTH

LUCAS GODINHO DA SILVA¹

PROF^a. DRA. NÁDIA WEBBER DIMER²

PROF^a. PATRÍCIA GUIMARÃES BAPTISTA³

ABSTRACT

The exploration of strategies to prevent or delay the onset of mental illness, including the identification of risk factors, has become one of the main priorities of global public health. The role of nutrition in cognitive neuroscience is complex because, as in all aspects of nutrition, it is multifactorial. The concern is not simply with the impact of a single chemical substance on the brain, but with multiple nutrients, metabolites and interaction factors. Nutrition can affect the brain throughout the life cycle, with profound implications for mental health and degenerative diseases. Many aspects of nutrition, from whole diets to specific nutrients, affect the structure and function of the brain. This review focuses on recent ideas about the role of nutrition in cognition and mental health. Next, we review the evidence for the role of selected nutrients / food components - omega-3 fatty acids and B vitamins - in the brain and, therefore, the modulation of cognitive function and mental health. Converging evidence indicates multiple pathways by which these nutrients can aid brain function. Diet and nutrition offer key modifiable goals for the prevention of mental disorders, playing a key role in promoting mental health. As the evidence linking nutrition to neuroimmune and neuroinflammatory diseases increases, the possibility of changing diet as a treatment strategy is a logical progression in the era of translational medicine.

Keywords: Mental health; Nutrition; B vitamins; PUFAs; Neuro-nutrients.

¹ Academic of the Nutrition Course at Centro Universitário UNIFACVEST.

² Graduated in Nutrition from the Universidade do Extremo Sul Catarinense, Master / Doctorate in Health Sciences from the Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).

³ Graduated in Nutrition from the Universidade Federal de Pelotas- RS (UFPeI), Post-graduated in Administration in Health Services (UNAREP-SP / SMRG-RS) and in Strategic People Management (College Senac SC).

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
1.1 PROBLEMA	6
1.2 OBJETIVOS	7
1.2.1 GERAL	7
1.2.2 ESPECÍFICO	7
1.3 JUSTIFICATIVA	8
1.4 HIPÓTESES	9
2 REFERENCIAL TEÓRICO	10
3 ASPECTOS METODOLÓGICOS	16
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
5 CONCLUSÃO.....	40
REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

Globalmente, a população está envelhecendo, com previsões de que o número de pessoas com 60 anos ou mais chegará a dois bilhões em 2050 (MOORE, *et al.*, 2018). Prevê-se que 23% da carga global de doenças surge em pessoas idosas, e os transtornos mentais são relatados como a principal causa de incapacidade e problemas de saúde (PRINCE, *et al.*, 2015). Demência e depressão são os mais comuns desses distúrbios no envelhecimento, identificados pela OMS. Atualmente, a demência afeta 46,8 milhões de pessoas em todo o mundo e foi augurado que afetará mais de 131 milhões de pessoas até 2050 (PRINCE, *et al.*, 2016), enquanto se prevê que a depressão seja a segunda principal causa de incapacidade em todo o mundo até 2020, com 22% dos homens e 28 % de mulheres acima de 65 anos afetadas por depressão (MOORE, *et al.*, 2018). O comprometimento cognitivo está normalmente associado à idade avançada ou a doenças degenerativas que afetam a cognição, como a doença de Alzheimer ou demência (PRINCE, *et al.*, 2016). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima um novo caso de demência a cada 4 segundos, o que revela a urgência da crise global de saúde associada ao comprometimento cognitivo (CARRILLO, *et al.*, 2019). Um em cada quatro indivíduos sofre de um distúrbio mental durante algum período da vida e, portanto, a OMS reconheceu os transtornos mentais como uma carga de saúde que não deve mais ser negligenciada (GŁĄBSKA, *et al.*, 2020). Levando em consideração a recomendação de ações multissetoriais que devem ser adotadas por vários especialistas dos setores de saúde e serviços sociais, se deve incluir a influência potencial da nutrição.

Um estilo de vida e hábitos nutricionais saudáveis são essenciais para a manutenção de um estado saudável. Esses hábitos devem incluir ingestão adequada de frutas e vegetais, consumo habitual de ácidos graxos ômega 3 e limitar o consumo de ácidos graxos saturados (GŁĄBSKA, *et al.*, 2020). Além da atividade física, é essencial o consumo adequado de vitaminas, minerais e outros compostos bioativos através do consumo de frutas e legumes. O consumo desses alimentos está relacionado a melhores condições de envelhecimento e menor risco de doenças crônicas, câncer, disfunção física e doença mental (WATTICK, *et al.*, 2018). Um dos padrões alimentares mais condizentes com essas diretrizes é a dieta mediterrânea. Os compostos bioativos presentes nas frutas e legumes têm uma grande capacidade de neutralizar os radicais livres, evitando a deterioração do envelhecimento e doenças degenerativas. Os principais efeitos comprovados são diminuir a lesão oxidativa (WATTICK, *et al.*, 2018), e exercer efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores

(MIKKELSEN, *et al.*, 2016). Por outro lado, o consumo de bebidas açucaradas, alimentos refinados, frituras, carnes processadas, grãos refinados e alta ingestão de gordura, lanches e doces mostrou-se associado a um risco aumentado de depressão (LANG, *et al.*, 2015). No entanto, o padrão alimentar é um fator modificável e um alvo terapêutico para a melhoria da saúde mental.

Atualmente, a totalidade das evidências é mais forte em apoio a um papel do folato e das vitaminas do complexo B metabolicamente relacionadas (vitamina B12, vitamina B6 e riboflavina) para retardar a progressão do declínio cognitivo e possivelmente reduzir o risco de doenças neurodegenerativas (MOORE, *et al.*, 2018). As vitaminas do complexo B, como folato e vitamina B12, atuam como coenzimas em numerosos processos enzimáticos do metabolismo celular e são essenciais para o desenvolvimento e funcionamento do sistema nervoso. Essas vitaminas desempenham um papel fundamental no metabolismo de um carbono, pelo qual doam grupos metila para a síntese de macromoléculas, neurotransmissores e hormônios (MIKKELSEN, *et al.*, 2016). Existem dois tipos principais de ácidos graxos poliinsaturados no corpo humano: os da série Omega-6, como o ácido araquidônico (AA), que são derivados do ácido linoléico, e os da série Omega-3, que são derivados do ácido alfa-linolênico. Estes últimos incluem ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA). Todos eles são componentes importantes da membrana celular fosfolipídica. No entanto, como o corpo não pode sintetizá-los, eles devem ser obtidos através da dieta. No nível molecular, o ômega-3 EPA e DHA têm propriedades de interesse em doenças neurodegenerativas. Eles melhoram a neurotransmissão dopaminérgica e serotoninérgica, diminuem o estresse inflamatório e oxidativo, modulam o funcionamento das mitocôndrias, que é a principal fonte de estresse oxidativo, protegem contra a toxicidade devido à apoptose e regulam a expressão gênica do Fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) (LOMBARDI, *et al.*, 2018).

Nesse contexto, as intervenções na dieta e no estilo de vida podem ser uma estratégia desejável, eficaz, pragmática e não estigmatizante de prevenção e tratamento para a essas doenças.

1.1 PROBLEMA

O crescente interesse pela influência potencial da dieta e dos nutrientes na saúde mental pode ser contextualizado nas recentes mudanças observadas nas sociedades ocidentais, com um relativo abandono de padrões alimentares de alta qualidade. De fato, o padrão

alimentar é um fator modificável e um alvo terapêutico para a melhoria da saúde mental (BALANZÁ–MARTÍNEZ, *et al.*, 2017). Os transtornos mentais são indicados como um problema global pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (GŁĄBSKA, *et al.*, 2020).

Acredita-se que os efeitos neurobiológicos proporcionados pela alimentação, sejam mediados por ações que envolvem a capacidade de proteger neurônios vulneráveis, aprimorar a função neuronal e estimular a regeneração por meio da interação com vias de sinalização intracelular neuronal envolvidas na sobrevivência e diferenciação neuronal, potencialização a longo prazo e memória (CARRILLO, *et al.*, 2019). Um declínio na cognição pode ser evitado nos estágios iniciais do comprometimento cognitivo pela ingestão regular de nutrientes presentes nos alimentos. Alimentos saudáveis, como a dieta mediterrânea ou outras dietas saudáveis que contêm grandes quantidades de azeite, peixes, frutas, vegetais, nozes, legumes, aves, laticínios e carne não processada têm sido inversamente associados ao risco de doenças degenerativas (LANG, *et al.*, 2015).

Dieta e nutrição oferecem metas modificáveis chave para a prevenção de transtornos mentais. As evidências estão crescendo constantemente para a relação entre deficiências nutricionais, qualidade da dieta e saúde mental. Com base na acumulação de evidências de pesquisa, a dietoterapia ou modificações na dieta podem ser apropriadas no controle e prevenção da depressão, ansiedade, distúrbios alimentares, esquizofrenia e doenças neurodegenerativas (KHANNA, *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a intervenção dietética se torna uma opção viável e efetiva para a prevenção e tratamentos de doenças neurodegenerativas?

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 GERAL

Introduzir fatores nutricionais conhecidos para a saúde mental e discutir questões recentes do impacto nutricional na função cognitiva

1.2.2 ESPECÍFICO

- a) Explorar as evidências emergentes que ligam dieta e nutrientes específicos à função cognitiva.
- b) Discutir possíveis oportunidades com relação à modificação da dieta e nutrição, a fim de

tratar ou prevenir doenças neuroimunes e neuroinflamatórias.

c) Atualizar o conhecimento científico sobre o crescente papel da dieta e nutrição no tratamento de doenças degenerativas.

d) Discutir padrões e intervenções alimentares e a eficácia de nutrientes específicos, destacando-se os ácidos graxos ômega-3 e as vitaminas do complexo B.

1.3 JUSTIFICATIVA

Com base nas evidências atuais, fatores nutricionais são importantes para o bem-estar mental (YOUNG, *et al.*, 2016). Evidências crescentes implicam que certos padrões alimentares, como maior ingestão de frutas, vegetais e peixes, são benéficos para a saúde do encéfalo (MOORE, *et al.*, 2018). A dieta mediterrânea está recebendo atenção significativa em relação ao seu papel na preservação da saúde cognitiva (WIDMER, *et al.*, 2015). Por outro lado, os padrões alimentares ocidentais, incluindo o consumo de bebidas açucaradas, frituras, carnes processadas, demonstraram estar associados a um risco aumentado de doenças neurodegenerativas (KHANNA, *et al.*, 2019).

A exploração de estratégias para prevenir ou retardar o aparecimento de doenças mentais, incluindo a identificação de fatores de risco, tornou-se uma das principais prioridades da saúde pública global (YU, *et al.*, 2019). Essas doenças estão crescendo em jovens, e ficou comprovado que as condições podem ser melhoradas por meio da dieta. Na população idosa, a suscetibilidade a danos oxidativos é especialmente aumentada no encéfalo (CARRILLO, *et al.*, 2019). Uma alta ingestão diária de frutas e vegetais leva a níveis mais altos de antioxidantes, níveis mais baixos de biomarcadores de estresse oxidativo e melhor desempenho cognitivo do que em indivíduos saudáveis que consomem baixas quantidades de frutas e vegetais (SANCHEZ-ESPINOSA, *et al.*, 2017). Nos processos inflamatórios crônicos, há perda do efeito de barreira e superprodução de oxidantes, como eicosanóides, citocinas, quimiocinas e metaloproteínas. O processo neuroinflamatório é realizado por células gliais residentes ativadas (astrócitos e microglia) e determinado pelo acúmulo de células imunes circulantes e liberação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral (TNF) $-\alpha$, IL-6, óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio (ROS) (CARRILLO, *et al.*, 2019). Nas doenças neurodegenerativas, a presença desses biomarcadores inflamatórios está relacionada ao comprometimento cognitivo. Além disso, a homocisteína é um aminoácido tóxico que afeta negativamente o funcionamento do encéfalo por inibição da metilação e aumento do estresse oxidativo, dano ao DNA e neurotoxicidade

(KENNEDY, *et al.*, 2016). A hiper-homocisteinemia tem sido associada a maior risco de doença cardiovascular, distúrbios depressivos e deterioração cognitiva, e também a esquizofrenia. (BALANZÁ-MARTÍNEZ, *et al.*, 2017). Historicamente, as deficiências de vitaminas do complexo B, em particular folato e vitamina B12, e em menor grau a vitamina B6, têm sido associadas a um bem-estar psiquiátrico mais pobre (MOORE, *et al.*, 2018). Essas vitaminas do complexo B desempenham papéis cruciais nas vias metabólicas de um carbono, onde atuam como co-fatores na síntese e reparo do DNA, metabolismo de aminoácidos e reações de metilação, incluindo a remetilação da homocisteína em metionina e a subsequente geração de S-adenosilmetionina. A composição de ácidos graxos da membrana cerebral é diretamente afetada pela dieta e isso concentrou a atenção no papel dos ácidos graxos da dieta na saúde do encéfalo. Há evidências suficientes de que ômega-3 de cadeia longa (PUFAs), ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA) têm benefícios potenciais na saúde cognitiva e mental (MOORE, *et al.*, 2018).

Nesse contexto, é necessária uma ingestão de vitaminas, minerais e compostos bioativos para a manutenção das funções cognitivas normais.

1.4 HIPÓTESES

- a) A má qualidade das dietas e deficiências nutricionais estão relacionados com doenças mentais.
- b) Uma deficiência de vitaminas do complexo B pode aumentar os níveis de homocisteína.
- c) O excesso de homocisteína causa o desenvolvimento de sintomas psiquiátricos.
- d) A administração de Ômega 3 pode suportar um efeito antidepressivo.
- e) A depleção de ácidos graxos poliinsaturados pode ser um fator etiológico em vários distúrbios neuropsiquiátricos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Globalmente, as populações estão envelhecendo. Até 2050, estima-se que haverá dois bilhões de pessoas com 60 anos ou mais, das quais 131 milhões serão afetadas por demência, enquanto a depressão é a segunda maior causa de incapacidade em todo o mundo até 2020 (MOORE, *et al.*, 2018). Prevenir ou atrasar o aparecimento desses distúrbios deve, portanto, ser uma prioridade da saúde pública. Existem evidências que relacionam certos padrões alimentares, particularmente a dieta mediterrânea, com um risco reduzido de demência e depressão (MOORE, *et al.*, 2018). Evidências epidemiológicas apoiam o papel de certos fatores alimentares na saúde do encéfalo, abrindo novos caminhos potenciais para prevenção de demência e doenças mentais. Foi reconhecido que o processo neurodegenerativo durante a doença de alzheimer é inevitavelmente irreversível, mas a intervenção precoce, incluindo a diminuição dos fatores de risco, é promissora (FORLENZA, *et al.*, 2013).

A ingestão alimentar e o estado nutricional dos indivíduos são fatores importantes que afetam a saúde mental e o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos (YOUNG, *et al.*, 2016). Os sistemas biológicos de influência nutricional e depressão estão altamente conectados, ou seja, a nutrição atua via vias hormonais, neurotransmissores e de sinalização no intestino que modulam funções cerebrais como apetite, sono, ingestão de energia, neurogênese, mecanismos de recompensa, função cognitiva e humor (UNDINE, *et al.*, 2015). O bem-estar mental é um componente essencial da saúde ideal e é um status em que os indivíduos podem gerenciar o estresse da vida diária e obter realizações positivas, buscando o interesse público e a contribuição para a comunidade (MANWELL, *et al.*, 2015). Vários fatores que afetam o desenvolvimento de transtornos mentais incluem genéticos, estresse, dieta, inatividade física, drogas e outros fatores ambientais. Entre esses fatores, os fatores alimentares podem agravar ou melhorar os sintomas e a progressão dos distúrbios, embora essas não sejam etiologias importantes (YOUNG, *et al.*, 2016). Vários compostos nutricionais, alimentares e dietéticos têm sido sugeridos como envolvidos no aparecimento e prevenção de transtornos depressivos e na gravidade dos sintomas depressivos (UNDINE, *et al.*, 2015). Os compostos nutricionais podem modular os biomarcadores associados à saúde mental e paralelizar o desenvolvimento de depressão, obesidade e diabetes. Vários alimentos saudáveis, como azeite, peixe, frutas, verduras, nozes, legumes, aves, laticínios e carnes não processadas, foram inversamente associados ao risco de depressão e foram postulados para melhorar os sintomas depressivos (UNDINE, *et al.*, 2015). Em um estudo, que examinou o

impacto de uma dieta vegana no bem-estar emocional e na produtividade, durante 18 semanas, resultou em uma melhoria nos sintomas da depressão, ansiedade e aumento da produtividade em 292 indivíduos (AGARWAL, *et al.*, 2015). A dieta mediterrânea está recebendo atenção significativa em relação ao seu papel na preservação da saúde cognitiva e na proteção contra a depressão no envelhecimento (MOORE, *et al.*, 2018). Essa dieta é tipicamente caracterizada por uma maior ingestão de frutas, vegetais, cereais integrais, peixe, ácidos graxos insaturados e um consumo regular, mas moderado de álcool (WIDMER, *et al.*, 2015). Potenciais mecanismos subjacentes foram propostos, incluindo defesa antioxidante, efeitos anti-inflamatórios, diminuição da carga vascular e metilação alterada do DNA no sistema nervoso central (YU, *et al.*, 2019).

Por outro lado, em vários estudos prospectivos parcialmente grandes, um padrão alimentar ocidental não saudável foi associado a um aumento da prevalência de depressão (UNDINE, *et al.*, 2015). Os padrões alimentares ocidentais não saudáveis, incluindo o consumo de bebidas açucaradas, alimentos refinados, frituras, carnes processadas, grãos refinados e com alto teor de gordura, biscoitos, lanches e doces, demonstraram estar associados a um risco aumentado de depressão (YOUNG, *et al.*, 2016). Fatores nutricionais relacionados à saúde mental têm um aspecto comum em que esses fatores estão associados ao risco de doença cardiovascular (DCV) (AZAD, *et al.*, 2015). O consumo excessivo de gordura saturada e açúcar, que são fatores de risco para DCV, é prejudicial à função cerebral (BEILHARZ, *et al.*, 2015). Em termos de proteção cardiovascular, as metanálises recentes mostram que vários medicamentos (estatinas, aspirina, betabloqueadores, fibratos, niacina, inibidores da ECA) não atingem o tamanho de efeito de intervenções bem-sucedidas no estilo de vida, como dieta mediterrânea, consumo de frutas e vegetais, uso moderado de álcool, cessação do tabagismo e atividade física (WIDMER, *et al.*, 2015). Apesar da investigação significativa sobre o papel dos tratamentos farmacológicos para demência, nenhum medicamento licenciado pode curar essas doenças do encéfalo. Portanto, atualmente há muito esforço concentrado nas opções de prevenção, e não no tratamento de distúrbios cerebrais. (MOORE, *et al.*, 2018). O metabolismo da glicose periférica cronicamente comprometido está relacionado à depressão (MARANO, *et al.*, 2014). Altos níveis de açúcar no sangue devido à ingestão excessiva de açúcar ou açúcar no sangue não controlado são as principais manifestações do diabetes. Achados recentes relataram consistentemente a associação positiva entre diabetes e demência (CRANE, *et al.*, 2013). Além disso, concentrações mais altas de glicose no sangue e HbA1c (hemoglobina glicada) foram associadas à capacidade de memória reduzida e alterações estruturais no hipocampo (KERTI, *et al.*, 2013). A depressão está

altamente associada à obesidade, síndrome metabólica e diabetes tipo 2; Foi discutida a classificação da depressão como síndrome metabólica tipo II (FAITH, *et al.*, 2011). Foi demonstrado que o diabetes afeta a incidência de depressão e os sintomas depressivos são preditivos de controle glicêmico deficiente em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e do desenvolvimento de diabetes (MARANO, *et al.*, 2014). Além disso, acredita-se que a hiperglicemia contribua para concentrações séricas elevadas de produtos finais de glicosilação avançada (AGEs). Os AGEs são substâncias citotóxicas e pró-oxidantes que contribuem para a inflamação crônica e complicações diabéticas (VLASSARA, *et al.*, 2011). Os AGEs se correlacionam com a resistência à insulina e a inflamação, que é alterada em pacientes depressivos (UNDINE, *et al.*, 2015). Em um estudo com 60 indivíduos com síndrome metabólica, em um programa de perda de peso de 6 meses, reduziu não apenas a massa gorda, mas sintomas depressivos, ansiedade, leptina e PCR e aumentou a dopamina e a serotonina (PEREZ, *et al.*, 2014); A serotonina, influencia principalmente o humor; e a dopamina, noradrenalina e adrenalina, influencia principalmente a motivação (KHANNA, *et al.*, 2020). Em conclusão, a depressão é um forte prenunciador, estatisticamente significativo da qualidade da dieta e do índice de massa corporal, ou seja, escores mais altos na sintomatologia depressiva estão associados a escores mais baixos na qualidade da dieta e um aumento no índice de massa corporal (FLÓREZ, *et al.*, 2015). Com base na acumulação de evidências de pesquisa, a dietoterapia, pode ser apropriada no controle e prevenção da depressão, ansiedade, distúrbios alimentares, esquizofrenia, vícios e doenças neurodegenerativas.

Atualmente, a totalidade das evidências é mais forte em apoio a um papel do ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs), especialmente ácidos graxos ômega-3, fosfolipídios, folato, vitamina B6 e vitamina B12 (YOUNG, *et al.*, 2016). Os ácidos graxos ômega-3 são famosos pelos efeitos cardio-protetores (ABBAS, 2016). O folato, a vitamina B6 e a B12 são partes do metabolismo da homocisteína e as deficiências desses nutrientes resultam no aumento dos níveis sanguíneos de homocisteína, o que agrava a saúde mental (YOUNG, *et al.*, 2016). A niacina é um modulador eficaz para aumentar o colesterol das lipoproteínas de alta densidade e melhorar os perfis lipidômicos (SAVINOVA, *et al.*, 2015).

A composição de ácidos graxos da membrana cerebral é diretamente afetada pela dieta e isso concentrou a atenção no papel dos ácidos graxos da dieta na saúde do encéfalo. Há evidências suficientes de que ômega-3 de cadeia longa (PUFAs), ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA) têm benefícios potenciais na saúde cognitiva e mental (MOORE, *et al.*, 2018). Os ácidos graxos ômega-3 foram extensivamente estudados em relação à saúde do encéfalo. A ação dos ácidos graxos ômega-3 no encéfalo é

principalmente um componente estrutural e funcional dos fosfolipídios da membrana no encéfalo e na retina (SINCLAIR, *et al.*, 2007). O ácido alfa-linolênico, um ácido ômega-3 à base de plantas, é encontrado no óleo de linhaça e no óleo de soja, e a principal fonte alimentar de ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA) é o óleo de peixe (YOUNG, *et al.*, 2016). Esses ácidos graxos ômega-3 são potentes ativadores de fatores de transcrição e moduladores inflamatórios. As atividades anti-inflamatórias dos ácidos graxos ômega-3 estão frequentemente relacionadas à supressão de extensões excessivas de ações pró-inflamatórias dos ácidos graxos ômega-6 (WANG, *et al.*, 2015). Mecanismos subjacentes aos efeitos benéficos dos ácidos graxos ômega-3 nos sintomas de transtornos mentais são: regulação da integridade e fluidez da membrana, crescimento de neurites, síntese de neurotransmissores, endotélio, sobrevivência neuronal, neurodegeneração, transcrição e inflamação (PARLETTA, *et al.*, 2013). A intervenção com ômega-3 (1,0-3,4 g) melhorou os sintomas da doença de Alzheimer (DA), depressão e esquizofrenia (YOUNG, *et al.*, 2016). O fosfolípídeo é o componente principal para manter a integridade e a funcionalidade da membrana neuronal e foi recentemente sugerido como um biomarcador de sangue para a saúde mental (YOUNG, *et al.*, 2016).

Historicamente, as deficiências de vitaminas do complexo B, em particular folato e vitamina B12, e em menor grau a vitamina B6, têm sido associadas a um bem-estar psiquiátrico mais pobre (MOORE, *et al.*, 2018). Vários relatórios indicam uma alta prevalência de deficiência de ácido fólico entre pacientes que sofrem de condições psiquiátricas, como depressão, transtorno bipolar e distúrbios da disfunção cognitiva. Níveis adequados de folato são essenciais para o funcionamento adequado do encéfalo. O folato, juntamente com as vitaminas B12 e B6, como cofatores catalisadores, influencia o desempenho cognitivo e o humor (MANWELL, *et al.*, 2015). As vitaminas do complexo B, na via do metabolismo de um carbono (folato, vitamina B6 e vitamina B12) têm sido implicadas na metilação do DNA, e sua deficiência pode contribuir para o declínio cognitivo através do aumento dos níveis de homocisteína (Hcy) e subsequente dano oxidativo (YU, *et al.*, 2019). Embora nenhum mecanismo claro tenha sido bem estabelecido, vários mecanismos biologicamente plausíveis foram propostos para explicar o papel das vitaminas do complexo B relacionadas ao metabolismo de um carbono, incluindo folato, vitamina B12 e vitamina B6, na disfunção cognitiva (SMITH, *et al.*, 2016). Deficiências em qualquer uma dessas vitaminas B podem aumentar a concentração sanguínea de homocisteína (Hcy), perturbando o metabolismo de um carbono e levando a baixas atividades enzimáticas para a remetilação ou trans-sulfuração da homocisteína (BONETTI, *et al.*, 2015). A metilação é um mecanismo

essencial pelo qual o corpo lida com toxinas, estresse e infecções (YU, *et al.*, 2019). Os resultados de reações de metilação ineficazes podem contribuir para inúmeras doenças, incluindo distúrbios neurológicos. As vitaminas do complexo B são essenciais na síntese de S-adenosil-metionina (SAM), necessária para metilação do DNA (YU, *et al.*, 2019). Está bem estabelecido que a vitamina B6, folato e vitamina B12 na dieta podem reduzir o nível sérico de Hcy e promover sua remetilação na metionina (BONETTI, *et al.*, 2015). Portanto, a menor ingestão dessas vitaminas B e o nível sérico elevado de Hcy estão ligados a padrões alterados de metilação do DNA. Os mecanismos sugeridos subjacentes à ação da homocisteína na função cerebral são comprometimentos na vasculatura cerebral e na função dos neurotransmissores, e aumentos na neurotoxicidade e no estresse oxidativo (PARLETTA, *et al.*, 2013). Como neurotoxina, também foi demonstrado que um nível aumentado de Hcy afeta as vias de sinalização redox nos neurônios, gerando espécies reativas de oxigênio (ERO) e diminuindo os antioxidantes endógenos (ESPINOSA, *et al.*, 2017). Na análise prospectiva YU, *et al.* (2019), ingestão inadequada de vitamina B12 foi significativamente associada com o declínio cognitivo acelerado, enquanto folato adequado, a vitamina B6, e ingestão de vitamina B12 foram significativamente associados com melhora cognitiva. Além disso, Ramos *et al.* demonstraram que o aumento das concentrações de folato pode diminuir significativamente o risco de desenvolver demência. Em outro estudo prospectivo, incluindo 2533 chineses de meia-idade e idosos que tiveram desempenho cognitivo normal, foi descoberto que a deficiência de vitamina B12 na dieta estava associada a uma maior taxa de declínio cognitivo, enquanto que a ingestão adequada de folato e vitamina B6 estava correlacionada, com melhora cognitiva, indicando que a ingestão de vitaminas do complexo B é um importante preditor de alterações cognitivas (YU, *et al.*, 2019).

Hann *et al.* (2007) relataram que o Hcy está associado a um maior risco de demência ou comprometimento cognitivo sem demência e que concentrações mais altas de B12 podem reduzir esse risco. Além disso, outro estudo sugere uma associação inversa entre o status do biomarcador da vitamina B6 (piridoxal 5'-fosfato plasmático) e a depressão (GARRARD, *et al.*, 2015). No geral, existem evidências consideráveis que sugerem que o folato, a vitamina B12 e a vitamina B6 têm efeitos protetores na função cognitiva e potencialmente contra sintomas depressivos. Tomados em conjunto, os resultados parecem demonstrar que a interrupção da homeostase do metabolismo de um carbono induz padrões alterados de metilação do DNA e, portanto, leva à sobrecarga do estresse oxidativo e aumento da suscetibilidade ao comprometimento cognitivo.

A dieta e a nutrição oferecem metas modificáveis chave para a prevenção de

transtornos mentais, tendo papel fundamental na promoção da saúde mental. A área da neurociência nutricional precisa ser promovida para a prevenção e tratamento de transtornos mentais através de uma dieta saudável. A medicina nutricional deve agora ser considerada como um elemento principal da prática psiquiátrica, com pesquisa, educação, política e promoção da saúde apoiando esse novo quadro (MOLTENI, *et al.*, 2004).

3 ASPECTOS METODOLÓGICOS

Este estudo baseou-se em uma estratégia qualitativa de pesquisa, de caráter descritivo. A presente revisão bibliográfica analisou a associação entre a alimentação e a saúde mental. Os artigos relevantes foram identificados por pesquisa sistemática em um banco de dados eletrônico: PubMed. Foram selecionados os artigos e pesquisas publicados entre janeiro de 1998 e abril de 2020. Palavras-chave relevantes relacionadas à saúde mental: Doença de Alzheimer, nutrição, nutrientes, depressão, vitaminas do complexo b, medicina nutricional, doenças neurológicas, doenças neurodegenerativas, mecanismos, desnutrição, foram utilizados para extrair os artigos. Publicações adicionais foram identificadas a partir de referências citadas nos artigos originais. Foi selecionado artigos potencialmente relevantes para elegibilidade com base em títulos e resumos. Artigos em texto completo foram recuperados se a citação foi considerada elegível. No geral, 40 estudos foram incluídos na revisão.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na última década, a associação entre dieta e função cognitiva ou demência tem sido amplamente investigada.

Atualmente, acredita-se que o gerenciamento de fatores de risco em potencial seja a maneira mais eficaz de prevenir a demência, a doença de Alzheimer (DA) e o comprometimento cognitivo leve (MCI) (SOLFRIZZI, *et al.*, 2017). Como o encéfalo não pode sintetizar ou armazenar reservas de energia, os alimentos fornecem sua fonte imediata de energia e, portanto, podem influenciar a estrutura e a função (MOLTENI, *et al.*, 2014). A ausência de terapias etiológicas causais contra a DA leva à busca de estratégias alternativas multimodais, aumentando o interesse no potencial de prevenção da demência, visando fatores de risco modificáveis (SOLFRIZZI, *et al.*, 2017).

O tratamento da DA pode ser dividido em estratégias farmacológicas e não farmacológicas. Os tratamentos farmacológicos compreendem as terapias sintomáticas, por exemplo, inibidores da acetilcolinesterase ou antagonistas dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (ZHANG, *et al.*, 2019), e terapias "modificadoras de doenças", direcionadas ao acúmulo de amilóide ou à hiperfosforilação da proteína Tau (GODYN, *et al.*, 2016). Os tratamentos não farmacológicos são direcionados para prevenir a neurodegeneração e, adicionalmente, modificar os fatores de risco para DA (THOMAS, *et al.*, 2019). Como já mencionado, há um crescente corpo de evidências mostrando que hábitos saudáveis de estilo de vida desempenham um papel importante na prevenção ou atraso do comprometimento cognitivo (GILL, *et al.*, 2015). Fatores alimentares podem afetar o risco de doença cardiovascular, influenciando também o risco de DA e demência (SOFI, *et al.*, 2010). Por exemplo, o estudo de Ngandu *et al.*, (2015) relatou resultados de uma intervenção multifacetada que incluiu dieta, exercício, treinamento cognitivo e monitoramento de risco vascular em comparação com o fornecimento de aconselhamento geral de saúde em participantes com idades entre 60 e 77 anos em risco de desenvolver demência. Aos 2 anos, a intervenção foi associada a benefícios significativos em uma bateria abrangente de testes neuropsicológicos.

No entanto, a dieta deve ser considerada como um "todo", consistindo de um complexo de princípios nutricionais, alimentos, micronutrientes e macronutrientes que interagem entre si. De fato, as combinações de alimentos e nutrientes em certos padrões podem atuar sinergicamente para proporcionar efeitos mais fortes à saúde do que os conferidos por seus componentes alimentares individuais (SOLFRIZZI, *et al.*, 2017). Essa

hipótese abordou o interesse no papel dos padrões alimentares em vez dos componentes individuais da dieta contra doença cardiovascular, doenças neurodegenerativas e mortalidade por todas as causas (GU, *et al.*, 2011). Agora é evidente que os hábitos alimentares influenciam diversos fatores de risco cardiometabólico, incluindo não apenas obesidade e colesterol de lipoproteína de baixa densidade, mas também pressão arterial, homeostase da glicose-insulina, concentrações e função de lipoproteínas, estresse oxidativo, inflamação, saúde endotelial, função hepática, metabolismo dos adipócitos, vias de regulação do peso, adiposidade visceral e microbioma intestinal (SOLFRIZZI, *et al.*, 2017). Também, uma metanálise de estudos observacionais constatou que os fatores de risco modificáveis que foram consistentemente associados a um risco reduzido de demência incluem maior escolaridade, aumento da atividade física e prevenção do tabagismo (BEYDOUN, *et al.*, 2014). Estudos observacionais também demonstraram que o gasto energético diário da atividade física estava associado à diminuição do risco de comprometimento cognitivo e risco reduzido de desenvolvimento da doença de Alzheimer (MIDDLETON, *et al.*, 2011).

Dados epidemiológicos sugerem que, com a adoção de vários hábitos alimentares, principalmente se acompanhados de um estilo de vida saudável, as consequências negativas da DA podem ser adiadas (VINCIGUERRA, *et al.*, 2020). Os hábitos de vida e os padrões nutricionais podem atrasar o curso natural do processo de neurodegeneração. A doença de Alzheimer (DA), é a causa mais comum de demência (FONG, *et al.*, 2019), e é caracterizada pelo acúmulo de β -amiloide ($A\beta$) e hiperfosforilação da proteína Tau, com níveis adicionais reduzidos de acetilcolina e fluxo sanguíneo cerebral (JACK, *et al.*, 2019; KERN, *et al.*, 2018). Além disso, modificações na barreira hematoencefálica, estresse oxidativo, comprometimento mitocondrial, neuroinflamação e alterações na sinalização da insulina foram observadas nessa condição (TUMMINIA, *et al.*, 2018). No encéfalo, a insulina exerce um efeito neuroprotetor, modulando a plasticidade sináptica, as funções de memória e o aprendizado (CHIU, *et al.*, 2008).

As doenças neurodegenerativas como a DA são exibidas com características típicas da disfunção cognitiva, que podem ser parcialmente corrigidas pela adesão a um padrão nutricional equilibrado (VINCIGUERRA, *et al.*, 2020). Além das características histopatológicas (por exemplo, acúmulo de Amiloide-beta ($A\beta$), hiperfosforilação de Tau), a perda neuronal observada na DA também foi associada a outros mecanismos como fluxo sanguíneo reduzido (devido ao processo aterosclerótico), disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, neuroinflamação e alteração da microbiota intestinal (PETERSSON, *et al.*, 2016). Redução significativa de várias bactérias intestinais anti-inflamatórias (por exemplo,

Bacteroides fragilis) e aumento de bactérias pró-inflamatórias (por exemplo, *Escherichia coli*) foram, de fato, detectadas em pacientes com comprometimento cognitivo e DA (CATTANEO, *et al.*, 2017). Vários autores demonstraram uma correlação positiva entre dieta mediterrânea e uma modificação benéfica da microbiota intestinal, com um aumento da quantidade de bifidobactérias e, posteriormente, aumento da atividade anti-inflamatória e hipocolesterolêmica (LOPEZ-LEGARREA, *et al.*, 2014). Múltiplas linhas de evidência indicam que o estresse oxidativo não apenas participa fortemente de um estágio inicial da DA antes da citopatologia, mas desempenha um papel importante na indução e ativação de várias vias de sinalização celular que contribuem para a formação de lesões de substâncias tóxicas e, em seguida, promovem o desenvolvimento da DA (SOLFRIZZI, *et al.*, 2017).

O consumo da dieta ocidental contribui para o desenvolvimento de condições crônicas, como aterosclerose, diabetes, obesidade, hipertensão e hiperlipidemia (SOLFRIZZI, *et al.*, 2017) e, como já mencionado, resultam em alterações metabólicas, inflamatórias e microvasculares que induzem lesão à substância branca do encéfalo (WANG, *et al.*, 2016; DEARBORN, *et al.*, 2014). Posteriormente, a doença da substância branca promove o desenvolvimento e a progressão do declínio cognitivo e da demência (SMALLWOOD, *et al.*, 2012). Dado que dietas ricas em gordura e açúcar prejudicam a memória e estão associadas à diminuição da neurogênese e aumento de respostas inflamatórias, o ácido docosahexaenóico (DHA) e a curcumina podem representar alvos terapêuticos na reversão de déficits cognitivos induzidos por má alimentação (BEILHARZ, *et al.*, 2015). O efeito da curcumina no desempenho cognitivo pode envolver vários mecanismos ou caminhos. Por exemplo, demonstrou-se que a curcumina melhora a cognição por meio de seu efeito na plasticidade sináptica (DONG, *et al.*, 2012), também pode reduzir o estresse oxidativo, que está associado a uma melhor cognição (ATAIE, *et al.*, 2010). O DHA pode afetar a diferenciação neuronal promovendo o crescimento de neurites nos neurônios do hipocampo (CRUPI, *et al.*, 2013) e, portanto, tem o potencial de aumentar a neurogênese (BEILHARZ, *et al.*, 2015).

Dados emergentes de ensaios clínicos demonstraram que a suplementação com ômega-3 desempenha um papel na melhoria do estado cognitivo em adultos jovens, na manutenção da função cognitiva normal e na prevenção de déficits cognitivos relacionados à idade (CEDERHOLM, *et al.*, 2013). Também, a suplementação de ômega-3 aumenta os marcadores moleculares envolvidos na plasticidade, incluindo BDNF e receptor de tropomiosina quinase B (TrkB) (GOMEZ-PINILLA, *et al.*, 2011) O BDNF desempenha um papel importante na sobrevivência, manutenção e crescimento de muitos tipos de neurônios e é expresso abundantemente no hipocampo, hipotálamo e córtex cerebral (YAMADA, *et al.*,

2002). O BDNF afeta a plasticidade neuronal através de moléculas como a sinapsina-1, a proteína 43 associada ao crescimento (GAP-43) e a proteína de ligação ao elemento de resposta ao cAMP (CREB) (BEILHARZ, *et al.*, 2015).

Por meio da fosforilação da sinapsina-1, por exemplo, o BDNF facilita a liberação de neurotransmissores, o crescimento axonal e a formação e manutenção de estruturas pré-sinápticas (GOTTMANN, *et al.*, 2009). O BDNF também desempenha um papel na expressão gênica e na memória de longo prazo por meio da fosforilação do CREB (FINKBEINER, *et al.*, 2000). Vale ressaltar que o envelhecimento normal é acompanhado por uma redução nos níveis de DHA no encéfalo e um declínio na memória (HEUDE, *et al.*, 2003). Vários mecanismos foram postulados para o possível papel protetor do ômega-3 na demência (GRANT, *et al.*, 2016). O DHA, o ômega-3 predominante no encéfalo, é um componente-chave dos fosfolipídios da membrana no encéfalo e o status ômega-3 adequado, proveniente do consumo alimentar, pode ajudar a manter a integridade e a função neuronal (SCHUBERT, *et al.*, 2007). Também, parecem ter efeitos nos sistemas dopaminérgicos e serotoninérgicos (CHALON, *et al.*, 2006). Os produtos oxidativos do ômega-3 atuam como principais mediadores celulares de inflamação, alergia e imunidade, estresse oxidativo, constrição brônquica, resposta vascular e trombose, podendo, assim, influenciar o risco, especialmente para demência vascular (SOLFRIZZI, *et al.*, 2017). O DHA pode estar diretamente envolvido na melhoria da saúde neuronal no envelhecimento do encéfalo através de uma variedade de mecanismos potenciais. Em particular, aumenta a viabilidade celular através de mecanismos neuroprotetores e antiapoptóticos, além de promover a arborização dendrítica e a sinaptogênese (LUKIW, *et al.*, 2008). Além disso, o DHA pode modificar a expressão de genes que regulam uma variedade de funções biológicas potencialmente importantes para a saúde cognitiva, incluindo neurogênese e função neuronal (SYDENHAM, *et al.*, 2012) e, demonstrou-se que reduz a formação de amiloide e o dano oxidativo (LIM, *et al.*, 2005). Como já mencionado, o estresse oxidativo e a inflamação crônica representam dois dos mecanismos neurotóxicos mais importantes subjacentes ao desenvolvimento e progressão da MCI e DA, pois causam morte neuronal nas áreas do encéfalo responsáveis pela memória e processos cognitivos (VERDILE, *et al.*, 2015). As nozes são ricas em ácido graxo poli-insaturados ômega-3 e ácido graxo monoinsaturado e também contêm uma quantidade significativa de minerais, como fósforo, potássio, magnésio, cálcio, ferro e enxofre e vitaminas, como B1, B2, B6 e E (SOLFRIZZI, *et al.*, 2017). Verificou-se que a ingestão de nozes em pacientes com MCI era menor que a de indivíduos cognitivamente normais (DONG, *et al.*, 2016). Em oposição a isso, a ingestão mais alta de gordura saturada e trans e a menor

quantidade de gordura mono e poli-insaturada podem contribuir para a resistência à insulina e um perfil lipídico aterogênico (LICHTENSTEIN, *et al.*, 2000). Por exemplo, dados de estudos recentes mostram que a redução da ingestão de gorduras trans e gorduras saturadas (por exemplo, carnes vermelhas e processadas); diminuindo o consumo de laticínios; e o aumento da ingestão de frutas, legumes e grãos integrais pode estar associado à melhoria da função cognitiva e à prevenção da DA (ROMAN, *et al.*, 2019).

Uma dieta rica em vitaminas e micronutrientes é essencial para a função ideal do corpo e do encéfalo. As vitaminas do grupo B, em particular, são necessárias para vários processos corticais envolvidos no metabolismo, como a metilação da homocisteína em metionina (especificamente B6, B9 e B12), essencial para a síntese, reparo do DNA e outras reações de metilação no sistema nervoso central (MILLER, *et al.*, 2003). A autofagia é provavelmente um processo crucial e importante na preservação da integridade do encéfalo. É provável que os micronutrientes (vitaminas, oligoelementos e também antioxidantes) afetem a integridade do encéfalo normalizando a autofagia eficiente (DROR, *et al.*, 2014). Antioxidantes exógenos (como vitamina E e C, carotenoides e flavonóides) diminuem os danos mediados pelos radicais livres causados por reações tóxicas em cadeia nas células neuronais e reduzem a toxicidade em estudos *in vitro* de encéfalos de pacientes com DA (FENG, *et al.*, 2012). Nos últimos anos, vários estudos pré-clínicos envolvendo frutas, nozes e vegetais identificaram potenciais efeitos benéficos para a saúde e cognição do encéfalo, resultantes de seu conteúdo fitoquímico de nutrientes e não nutricionais (SOLFRIZZI, *et al.*, 2017). Por exemplo, o consumo de vegetais verdes foi associado independentemente à melhor função de memória e, entre idosos mais velhos (≥ 68 anos), reduziu o risco de comprometimento cognitivo em quase 20% (XU, *et al.*, 2015). Esses fitoquímicos têm a capacidade de alterar a função celular modulando fatores de transcrição e alterando a expressão de genes, metabolismo celular e sinalização celular (TSAO, *et al.*, 2010). Estudos *in vitro* e *in vivo* estabeleceram firmemente os efeitos mecanicistas desses fitoquímicos na função cognitiva, com muitos estudos demonstrando sua capacidade de combater o estresse oxidativo (THANGTHAENG, *et al.*, 2016), inflamação (HEIM, *et al.*, 2012), além de promover a sinalização neuronal e regular a transcrição (RENDEIRO, *et al.*, 2015). Em um estudo a dieta pobre em frutas e vegetais pode aumentar o risco de declínio da função cognitiva em idosos (DONG, *et al.*, 2016).

De fato, a importância das vitaminas B para a função cerebral é ilustrada pelo fato de que cada vitamina é transportada ativamente através da barreira hematoencefálica e / ou plexo coróide por mecanismos de transporte dedicados (KENNEDY, *et al.*, 2016). Uma

deficiência no folato da vitamina B tem sido implicada em vários defeitos congênitos, doenças neurodegenerativas e condições psiquiátricas (BLOM, *et al.*, 2011). A deficiência de vitamina B12 tem sido associada a várias síndromes associadas à anemia megaloblástica e distúrbios do sistema nervoso, incluindo dormência e músculos fracos e descoordenados, além de distúrbios afetivos e alterações no desempenho cognitivo (REYNOLDS, *et al.*, 2006). Pensa-se que os sintomas associados à deficiência de folato e vitamina B12 sejam causados em parte por um acúmulo de homocisteína, uma vez que a disponibilidade inadequada dessas vitaminas reduz o ciclo da metionina-homocisteína (BLOM, *et al.*, 2011), e leva à redução da mielinização (GRÖBER, *et al.*, 2013). Altos níveis de homocisteína também foram associados à atrofia cerebral em adultos mais velhos, por mielinização reduzida, que se acredita estar associada ao aumento do declínio cognitivo (SMITH, *et al.*, 2010). Os mecanismos pelos quais a homocisteína tem a hipótese de ter esses efeitos prejudiciais sobre a função cerebral incluem seus papéis teóricos no aumento do estresse oxidativo, inibição de reações de metilação, aumento do dano ao DNA e desregulação de seu reparo e neurotoxicidade direta e indireta que leva à morte celular e apoptose (KENNEDY, *et al.*, 2016). Sugerimos que esses processos levem a efeitos gerais, como acúmulo de beta-amilóide, hiperfosforilação da tau, atrofia do tecido cerebral e comprometimento da circulação cerebrovascular (SMITH, *et al.*, 2008). Esta hipótese é validada em outro estudo onde foi mencionado que uma dieta rica em vitaminas do grupo B é essencial para a função ideal do corpo e do encéfalo, e quantidades insuficientes dessas vitaminas têm sido associadas a níveis mais altos de inflamação neural e estresse oxidativo, marcados pelo aumento da homocisteína no plasma sanguíneo (FORD, *et al.*, 2018). Por exemplo, usando um desenho randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, 32 adultos saudáveis (20 mulheres, 12 homens) com idades entre 30 e 65 anos foram submetidos a exames de sangue (níveis de vitamina B6, vitamina B12, folato e homocisteína) e 1H-MRS do córtex cingulado posterior (PCC) e córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) antes e após a suplementação. Os resultados confirmaram que a suplementação de um composto de vitaminas do complexo B foi eficaz no aumento dos níveis de vitamina B6 e vitamina B12 e na redução da homocisteína, enquanto não houve alteração nos níveis de folato (FORD, *et al.*, 2018). Houve relações significativas entre vitamina B6 e N-acetilaspártato (NAA), colina e creatina, bem como entre vitamina B12 e creatina ($p < 0,05$), enquanto o NAA no PCC aumentou, embora não significativamente ($p > 0,05$) (FORD, *et al.*, 2018). Juntos, esses dados fornecem evidências preliminares da eficácia da suplementação em altas doses do grupo B na redução do estresse oxidativo e da inflamação através do aumento do metabolismo oxidativo. Também pode promover mielinização, metabolismo celular e

armazenamento de energia (FORD, *et al.*, 2018). A deficiência de vitamina B12 tem sido associada a sintomas neurológicos e psiquiátricos, incluindo comprometimento cognitivo (MORRIS, *et al.*, 2012). Além disso, como já mencionado, a vitamina B12, juntamente com o folato e a vitamina B6, são fatores-chave no ciclo da homocisteína, e a interrupção desse ciclo pode levar ao aumento da homocisteína, o que foi encontrado em indivíduos com demência (CLARKE, *et al.*, 1998). Os mecanismos potenciais pelos quais a homocisteína pode mediar o declínio cognitivo e a demência incluem: neurotoxicidade induzida pela ativação dos receptores N-metil D-aspartato, promoção da apoptose, lesão vascular resultante da promoção da aterogênese, tornando o endotélio vascular protrombótico e proliferação de células musculares lisas, ativação plaquetária e aumento da carga de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e lesões da substância branca (GARCIA, *et al.*, 2004). Além disso, o folato e a vitamina B12 desempenham um papel importante na metilação do DNA, com amplo efeito epigenético isso é independente do dano mediado pela homocisteína e pode estar envolvido em doenças neurodegenerativas (FUSO, *et al.*, 2012).

Existe uma vasta literatura demonstrando neuroproteção do encéfalo pela vitamina E, cujas fontes ricas são óleos vegetais, nozes e grãos integrais (YAMADA, *et al.*, 1999). Em particular, a vitamina E pode exercer um efeito regulador na proliferação celular e um efeito benéfico na melhoria do transporte de glicose e da sensibilidade à insulina (YU, *et al.*, 1998).

O encéfalo é de longe o órgão mais metabolicamente ativo do corpo, representando apenas 2% do peso corporal, mas representando mais de 20% do gasto total de energia do corpo (RAICHLE, *et al.*, 2010). As funções metabólicas gerais das vitaminas B, juntamente com seus papéis na síntese neuroquímica, podem, portanto, ser concebidas como tendo um impacto particular na função cerebral (KENNEDY, *et al.*, 2016).

Em outro estudo Flórez *et al.* (2015) relataram que a depressão foi um preditor forte e estatisticamente significativo da qualidade da dieta e do IMC: escores mais altos na sintomatologia depressiva foram associados a escores mais baixos na qualidade da dieta ($\beta = -1,26$, $p < 0,0001$). Um escore mais alto na sintomatologia depressiva foi associado ao maior IMC ($\beta = 0,63$, $p = 0,0031$). Uma infinidade de estudos laboratoriais também sugere que a depressão está associada ao aumento do consumo de alimentos saborosos ricos em gordura e açúcar, uma vez que esses alimentos têm um efeito ansiolítico (PATERSON, *et al.*, 2007). Por outro lado, certos padrões alimentares (por exemplo, alta ingestão de frutas, verduras, peixes, alimentos e grãos integrais) estão associados a um risco reduzido de depressão (LAI, *et al.*, 2014). De fato, a adesão às recomendações da OMS para a ingestão diária de frutas e vegetais, que consomem 5 ou mais porções de frutas e/ou vegetais por dia (≥ 400 g/dia), foram

significativamente associadas a uma prevalência diminuída de 47% do comprometimento cognitivo (DONG, *et al.*, 2016). Por exemplo, em um estudo foi mostrado que um IMC maior na meia-idade (idade média de 41 anos) previa menor desempenho e declínio mais acentuado 18 anos depois em vários domínios cognitivos, incluindo memória de longo e curto prazo, velocidade, capacidade verbal e espacial (DAHL, *et al.*, 2010).

Qualquer efeito que a obesidade tenha sobre o risco de demência provavelmente incluirá efeitos no metabolismo. Em um estudo prospectivo de coorte baseado na comunidade, foi descoberto que níveis mais altos de glicose estavam associados a um risco aumentado de demência em populações sem e com diabetes (CRANE, *et al.*, 2013). Esses dados sugerem que níveis mais altos de glicose podem ter efeitos deletérios no envelhecimento do encéfalo. Níveis mais altos de glicose podem contribuir para um risco aumentado de demência por meio de vários mecanismos potenciais, incluindo hiperglicemia aguda e crônica e resistência à insulina (STRACHAN, *et al.*, 2011) e aumento da doença microvascular do sistema nervoso central (PANDINI, *et al.*, 2013). A resistência à insulina é um importante fator de risco para o desenvolvimento e progressão do comprometimento cognitivo e da DA, porque está associada ao aumento da aterosclerose cerebral, menor volume do hipocampo, formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), aumento do estresse oxidativo, produção de citocinas pró-inflamatórias e deposição de beta-amilóide (CUNNANE, *et al.*, 2016). Como já mencionado, o diabetes tipo 2 (DM2) é um fator de risco para distúrbios cognitivos, uma vez que mais de 30% dos pacientes com DM2 apresentam MCI (LEE, *et al.*, 2014). O diabetes deteriora significativamente a função cognitiva, não apenas induzindo distúrbios vasculares agudos e crônicos, mas também aumenta o risco de doenças neurodegenerativas como a DA (LI, *et al.*, 2016). Portanto, o tratamento do diabetes deve ser estritamente direcionado e eficaz para preservar a função cognitiva ideal (VINCIGUERRA, *et al.*, 2020). Evidências recentes também destacaram que a obesidade está associada a deficiências cognitivas e a um risco aumentado de desenvolver demência e doença de Alzheimer mais tarde na vida (BEILHARZ, *et al.*, 2015).

Vários processos interativos foram propostos para sustentar o declínio cognitivo relacionado à dieta pobre, incluindo estresse oxidativo e inflamação (BEILHARZ, *et al.*, 2014), aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica (DAVIDSON, *et al.*, 2012), fatores neurotróficos reduzidos (MOLTENI, *et al.*, 2002) e insensibilidade à insulina (WU, *et al.*, 2014). A perda de memória não é induzida apenas pelo acúmulo de fatores de risco específicos, mas é uma manifestação de uma lacuna entre o aumento da demanda devido a insultos acumulados, fatores de risco ou lesão e a incapacidade do sistema imunológico de

atender a essas necessidades aumentadas (SCHWARTZ, *et al.*, 2009). A obesidade e suas comorbidades, incluindo diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares, são caracterizadas por um estado de inflamação crônica de baixo grau (ROMEO, *et al.*, 2012). Indivíduos com síndrome metabólica que apresentam aumento da inflamação apresentam déficits cognitivos mais pronunciados do que aqueles com baixos níveis de inflamação (YAFFE, *et al.*, 2004). Também, existe fortes ligações entre aumento da inflamação e redução da neurogênese com déficits cognitivos induzidos pela dieta (BEILHARZ, *et al.*, 2014).

Provavelmente, os maiores ganhos na redução do ônus geral da demência serão alcançados por meio de políticas e iniciativas de saúde pública que promovam a prevenção primária do declínio cognitivo, em vez de esforços direcionados a indivíduos que já desenvolveram déficits cognitivos significativos (GILL, *et al.*, 2015). Uma abordagem baseada em alimentos também facilita melhor a orientação pública e minimiza a manipulação da indústria (SOLFRIZZI, *et al.*, 2017).

Uma lição importante é a importância de apontar alimentos específicos e padrões gerais de dieta, em vez de nutrientes isolados, para comprometimento cognitivo. Nenhum micronutriente ou macronutriente, nenhum antioxidante ou vitamina, especialmente em suas formas sintéticas, pode ser capaz de mostrar um efeito dramático na prevenção da demência, devido à complexidade da bioquímica (SOLFRIZZI, *et al.*, 2017). Mesmo uma mistura de compostos benéficos fixos aplicados a todos não mostrará efeitos dramáticos contra distúrbios cognitivos no final da vida devido à resposta interindividual e intraindividual. A nutrição natural pode exercer melhores efeitos que os nutrientes isolados devido à biodisponibilidade e sinergismos bioquímicos (SOLFRIZZI, *et al.*, 2017).

Embora suplementos alimentares específicos possam não ser eficazes, os resultados do estudo do Valls-Pedret *et al.* 2015 demonstraram que o consumo de uma dieta padrão mediterrânea suplementada com azeite de oliva ou nozes foi associado com a melhoria da função cognitiva. Evidências epidemiológicas também sugeriram que a adesão a uma dieta mediterrânea pode estar associada a um risco reduzido de demência, com esse efeito possivelmente mediado por efeitos cardiovasculares benéficos (LOURIDA, *et al.*, 2013). Assim, a adesão a longo prazo a uma dieta equilibrada e saudável para o coração pode ter maiores benefícios cognitivos que foco na suplementação de micronutrientes específicos (GILL, *et al.*, 2015). As principais características da dieta mediterrânea são o alto consumo de azeite, leguminosas, grãos integrais, frutas, legumes, nozes, aves, peixes, derivados de leite com baixo teor de gordura, consumo moderado de vinho e consumo reduzido de carne vermelha, embutidos, e produtos refinados de cereais (ROMAN, *et al.*, 2019). Apoiando isso,

em uma sub-coorte de 447 indivíduos (55 a 80 anos) participantes, foi observada uma função cognitiva aprimorada no grupo dieta mediterrânea em comparação ao grupo com padrão alimentar com pouca gordura, após um acompanhamento de 6,5 anos (VALLS-PEDRET, *et al.*, 2015). Em outro estudo sobre dieta mediterrânea e desempenho cognitivo foi realizado recentemente entre pacientes de 65 a 79 anos de regiões mediterrâneas e não mediterrâneas. Neste estudo, o grupo de intervenção seguiu uma dieta semelhante ao da dieta mediterrânea, adaptada aos hábitos culturais e recomendações alimentares das diferentes regiões envolvidas no estudo, enquanto os participantes do grupo controle seguiram sua dieta habitual. Após um ano de acompanhamento, os indivíduos do grupo intervenção apresentaram melhorias no desempenho cognitivo em comparação com os do grupo controle, mesmo que essas diferenças não fossem estatisticamente significativas. No entanto, uma maior adesão à dieta do tipo dieta mediterrânea foi relacionada a uma melhora significativa da memória episódica, a qual está associada à neurodegeneração (MARSEGLIA, *et al.*, 2018). Além disso, a adesão a dieta mediterrânea tem sido associada a taxas de mortalidade reduzidas em pacientes com DA (SCARMEAS, *et al.*, 2007). Melhores funções cognitivas e taxas mais baixas de declínio cognitivo também foram demonstradas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (PETERSSON, *et al.*, 2016), concluindo que um nível mais alto de adesão ao padrão nutricional “dieta mediterrânea” está associado a um melhor desempenho cognitivo geral. Na coorte prospectiva espanhola, em um acompanhamento de 8 anos, foi observado um declínio cognitivo maior entre os participantes com baixa ou moderada adesão inicial a dieta mediterrânea do que entre aqueles com melhor adesão (GALBETE, *et al.*, 2015). A dieta mediterrânea é sem dúvida o padrão alimentar mais analisado, e as evidências acumuladas sustentam um papel protetor potencial contra o declínio cognitivo e a demência, embora ainda existam inconsistências nos dados relatados.

Por fim, acreditamos que a escolha entre padrões alimentares diferentes e específicos pode ser uma simplificação incorreta para um problema complexo, que deve ser tratado com abordagens personalizadas para atender às necessidades nutricionais individuais. De fato, muitos pesquisadores especulam que fazer escolhas alimentares saudáveis (e não seguir dietas específicas) pode melhorar os fatores de risco modificáveis para deterioração cognitiva, como dislipidemia, diabetes, aterosclerose, que por sua vez podem reduzir o risco de MCI ou DA (VINCIGUERRA, *et al.*, 2020). Os principais resultados encontram-se na tabela 1.

Tabela 1. Evidências de associação entre dieta, perfil metabólico e doenças neurodegenerativas.

Nome do estudo	Principais conclusões	Ano
Efeito cardioprotetor do isorhapontigenina análogo do resveratrol versus ácidos graxos ômega-3 no infarto do miocárdio induzido por isoproterenol em ratos	Isorhapontigenina (ISOR) or n-3 PUFA has a cardioprotective effect against isoproterenol-induced myocardial infarction which could be attributed to their anti-oxidant and anti-inflammatory actions. Moreover, combined ISOR and n-3 PUFA is more efficient than administration of each of them alone which could be due to an additive effect.	2015
Agente antioxidante, curcumina, contra comprometimento cognitivo induzido por homocisteína e estresse oxidativo em ratos	A homocisteína (Hcy) pode induzir a peroxidação lipídica. O tratamento do hipocampo com polifenóis (curcumina) melhorou os déficits de aprendizado e memória, protegendo o sistema nervoso contra a toxicidade do Hcy.	2010
Um estudo controlado randomizado multicêntrico de um programa de intervenção nutricional em uma população multiétnica de adultos no ambiente corporativo reduz a depressão e a ansiedade e melhora a qualidade de vida: o estudo GEICO	Uma intervenção na dieta melhora a depressão, a ansiedade e a produtividade em um ambiente corporativo e multicêntrico.	2015
Suplementos nutricionais em transtornos psicóticos	Embora os ensaios clínicos com suplementos nutricionais ainda sejam limitados e tenham resultados inconsistentes, nutrientes específicos, como ômega-3, vitamina D e vitaminas do Grupo B, podem ser úteis como estratégias complementares no tratamento da esquizofrenia.	2017

Déficits cognitivos induzidos pela dieta: o papel da gordura e do açúcar, mecanismos potenciais e intervenções nutricionais	A suplementação de dietas com ômega-3 e curcumina demonstrou ter efeitos positivos na função cognitiva em humanos saudáveis e em estados de doença.	2015
Exposição curta a uma dieta rica em gordura e açúcar ou apenas açúcar prejudica o local, mas não a memória de reconhecimento de objetos em ratos	Exposições relativamente curtas a dietas ricas em gordura e açúcar ou ricas em açúcar prejudicam a memória de reconhecimento de local dependente do hipocampo antes do surgimento de diferenças de peso e sugerem um papel para o estresse oxidativo e a neuroinflamação nessa deficiência.	2014
Estudos epidemiológicos de fatores modificáveis associados à cognição e demência: revisão sistemática e metanálise	Níveis mais altos de Hcy, menor nível educacional e menor atividade física foram preditores particularmente fortes de DA incidente. Mais estudos são necessários para apoiar outros fatores de proteção modificáveis em potencial, como a cafeína.	2014
Estado cognitivo de acordo com a homocisteína e as vitaminas do grupo B em idosos	A hiper-homocisteinemia foi associada a pior estado cognitivo e funcional e demência, independentemente dos níveis de vitaminas do grupo B (BGV). Aproximadamente metade dos participantes com hiper-homocisteinemia apresentava níveis normais de BGV, sugerindo que outros fatores não medidos podem estar associados a altos níveis de homocisteína.	2015
Níveis de glicose e risco de demência	Níveis mais altos de glicose podem ser um fator de risco para demência, mesmo entre pessoas sem diabetes.	2013

Sinalização de Receptor de Insulina Regula Número de Sinapse, Plasticidade Dendrítica e Função de Circuito in Vivo	A sinalização do receptor de insulina regula a função e a plasticidade do circuito, controlando a densidade da sinapse.	2008
Níveis de folato, vitamina B12 e total de homocisteína sérica na doença de Alzheimer confirmada	Níveis baixos de folato e vitamina B12 no sangue e níveis elevados de tHcy foram associados à DA.	1998
Os efeitos de uma dieta de alta energia no desempenho da discriminação dependente do hipocampo e na integridade da barreira hematoencefálica diferem em ratos obesos e resistentes à dieta induzidos pela dieta	Consequências adversas da dieta 'energia alta (HE)' no funcionamento cognitivo dependente do hipocampo estão associadas a efeitos prejudiciais na barreira hematoencefálica (BBB) e que ambos os resultados variam com a sensibilidade aos aumentos induzidos pela dieta HE no peso e na adiposidade.	2012
Estar acima do peso na meia-idade está associado a menor capacidade cognitiva e declínio cognitivo mais acentuado no final da vida	Escores mais altos de IMC na meia-idade precedem menor capacidade cognitiva geral e declínio cognitivo mais acentuado em homens e mulheres. A associação não parece ser mediada por um risco aumentado de demência.	2009
Síndrome metabólica e declínio cognitivo no estudo sobre risco de aterosclerose em comunidades (ARIC)	Um foco nos fatores de risco individuais, em oposição à síndrome metabólica durante a meia-idade, é importante para reduzir a incidência de comprometimento cognitivo mais tarde na vida.	2014

A curcumina melhora a neurogênese e a cognição em ratos idosos: implicações para interações transcricionais relacionadas ao crescimento e plasticidade sináptica	Os resultados sugerem um potencial aprimorador da neurogênese e da cognição do tratamento prolongado com curcumina em ratos idosos, o que pode ser devido aos seus diversos efeitos sobre genes relacionados ao crescimento e plasticidade.	2012
Dieta, Estilo de Vida e Função Cognitiva em Adultos Chineses	Nozes, vegetais e dieta rica em frutas podem diminuir o risco de comprometimento da cognição. A leiteira e a limpeza ajudam a manter a cognição saudável em idosos.	2016
Evidências para associações prospectivas entre depressão e obesidade em estudos populacionais	A obesidade está associada prospectivamente ao aumento da depressão, com evidências menos consistentes de que a depressão leva à obesidade	2011
Associações entre sintomatologia depressiva, dieta e IMC entre os participantes do Programa de Assistência Nutricional Suplementar	A depressão foi um preditor forte e estatisticamente significativo da qualidade da dieta e do IMC: maior escore na sintomatologia depressiva foi associado a menores escores na qualidade da dieta ($\beta = -1,26$, $p < 0,0001$). Um escore mais alto na sintomatologia depressiva foi associado ao maior IMC ($\beta = 0,63$, $p = 0,0031$).	2015
O efeito de um suplemento multivitamínico de alta dose de vitamina B na relação entre metabolismo cerebral e biomarcadores sanguíneos do estresse oxidativo: um estudo randomizado	Os achados destacam a importância das vitaminas do grupo B na manutenção da saúde do cérebro em adultos saudáveis e podem ter implicações importantes na prevenção e no alívio de doenças e incapacidades.	2018

Comprometimento cognitivo leve. Parte 1: Características Clínicas e Preditores de Demência

Por razões clínicas, o diagnóstico transversal de MCI tem relevância prognóstica limitada. A caracterização de déficits cognitivos persistentes e / ou progressivos ao longo do tempo é uma melhor abordagem para identificação de casos nos estágios pré-demenciais, principalmente se essas anormalidades cognitivas forem consistentes com a história natural da doença de Alzheimer incipiente.

2013

Dieta Mediterrânea e Função Cognitiva: O Projeto SUN

Na análise multivariável ajustada das alterações de 2 anos, foi observado um declínio cognitivo maior entre os participantes com baixa ou moderada adesão inicial ao MedDiet do que entre aqueles com melhor adesão (diferença ajustada = -0,56 pontos no TICS-m, IC95% = -0,99 a -0,13).

2015

Consumo de frutas e vegetais e saúde mental em adultos: uma revisão sistemática

Frutas e / ou vegetais, e alguns de seus subgrupos específicos, bem como frutas e vegetais processados, parecem ter uma influência positiva na saúde mental, como declarado na grande maioria dos estudos incluídos. Portanto, a recomendação geral de consumir pelo menos 5 porções de frutas e vegetais por dia pode ser benéfica também para a saúde mental.

2020

Homocisteína, vitaminas do complexo B e incidência de demência e comprometimento cognitivo: resultados do estudo latino da área de Sacramento sobre envelhecimento

A homocisteína é um fator de risco independente tanto para a demência quanto para o comprometimento cognitivo sem demência (CIND). Vitamina B-12 plasmática mais alta pode reduzir o risco de demência associada à homocisteína ou CIND.

2007

Propriedades anti-inflamatórias e neuroativas de extratos de frutas selecionados	Alvos moleculares específicos de plantas dietéticas combinadas com potencial relevância para a inflamação e a saúde neurológica.	2012
Declínio cognitivo e composição de ácidos graxos das membranas eritrocitárias - O estudo EVA	Proporções mais altas de ácido esteárico (saturado, 18: 0) e ácidos graxos poliinsaturados n-6 totais foram associadas a maior risco de declínio cognitivo; as razões de chances foram de 1,91 (IC 95%: 1,16, 3,15) e 1,59 (IC 95%: 1,04, 2,44), respectivamente, para diferenças de 1-SD nas proporções de ácidos graxos. Por outro lado, uma proporção maior de ácidos graxos n-3 totais foi associada a um menor risco de declínio cognitivo; o odds ratio foi de 0,59 (IC 95%: 0,38, 0,93).	2003
Prevalência de Entidades do Espectro de Alzheimer Biologicamente vs Clinicamente Definidas Utilizando o Instituto Nacional de Pesquisa sobre o Envelhecimento e a Associação de Alzheimer	A doença de Alzheimer biologicamente definida é mais prevalente do que a provável doença de Alzheimer clinicamente definida em qualquer idade e é 3 vezes mais prevalente aos 85 anos de idade entre mulheres e homens.	2019
Prevalência da doença pré-clínica de Alzheimer: comparação dos sistemas de classificação atuais	A prevalência de marcadores patológicos da DA foi muito comum (46%) em uma amostra representativa da população de 70 anos de idade.	2018

Níveis mais altos de glicose associados a menor memória e microestrutura reduzida do hipocampo

Níveis mais baixos de HbA1c e glicose foram significativamente associados a melhores pontuações no atraso na recordação, capacidade de aprendizado e consolidação da memória. Em vários modelos de regressão, a HbA1c permaneceu fortemente associada ao desempenho da memória. Além disso, as análises de mediação indicaram que os efeitos benéficos da menor HbA1c na memória são em parte mediados pelo volume e microestrutura do hipocampo.

2013

Influência das dietas mediterrânea, carboidrato e de alta proteína na composição da microbiota intestinal no tratamento da obesidade e do estado inflamatório associado

Embora seja necessário mais trabalho, fatores dietéticos específicos (carboidratos, proteínas e alimentos mediterrânicos) demonstraram ter influência na composição do microbioma intestinal, o que significa que há uma oportunidade de prevenir e tratar a obesidade com base nos resultados da microbiota.

2014

Fatores associados ao comprometimento cognitivo leve em adultos coreanos mais velhos com diabetes mellitus tipo 2

Esforços mais concentrados, focados na detecção precoce e no gerenciamento adequado de MCI, podem ser necessários em adultos coreanos mais velhos com diabetes mellitus tipo 2.

2014

Revisão sistemática e meta-análise de padrões alimentares e depressão em adultos residentes na comunidade

A alta ingestão de frutas, vegetais, peixes e grãos integrais pode estar associada a um risco reduzido de depressão.

2013

Uma atualização sobre o diabetes mellitus tipo 2 como fator de risco para demência

A degeneração dos neurônios no encéfalo, o suprimento / metabolismo regional de sangue prejudicado e a predisposição genética estão todos envolvidos na demência associada ao DM2 ou nos comprometimentos cognitivos.

2016

Uma dieta enriquecida com ácido graxo ômega-3, ácido docosahexaenóico, reduz a carga amilóide em um modelo de rato com idade avançada para Alzheimer

O DHA na dieta pode ser protetor contra a produção de beta-amilóide, acúmulo e potencial toxicidade a jusante.

2005

Dieta Mediterrânea, Função Cognitiva e Demência: Uma Revisão Sistemática

Uma maior adesão à dieta mediterrânea está associada a um declínio cognitivo mais lento e a um menor risco de desenvolver a doença de Alzheimer.

2013

Vitamina B-12 e status folato em relação ao declínio nas pontuações no miniexame do estado mental no estudo do coração de Framingham

Os níveis plasmáticos de vitamina B-12 de 187 a 256,8 pmol / L preveem declínio cognitivo. Além disso, ter níveis plasmáticos de vitamina B-12 nessa faixa ou abaixo, em conjunto com o uso elevado de folato plasmático ou folato suplementar, prediz um declínio cognitivo especialmente rápido.

2012

Efeito da dieta NU-AGE no funcionamento cognitivo de idosos: um estudo controlado randomizado

Os participantes com maior adesão à dieta NU-AGE apresentaram melhorias estatisticamente significativas na cognição global [β 0,20 (IC 95% 0,004, 0,39), valor de $p = 0,046$] e memória episódica [β 0,15 (IC95% 0,02, 0,28), valor de $p = 0,025$] após 1 ano, em comparação com os adultos com menor adesão.

2018

Uma dieta rica em gordura e açúcar refinado reduz o fator neurotrófico derivado do encéfalo hipocampo, a plasticidade neuronal e o aprendizado	Uma dieta consumida popularmente pode influenciar aspectos cruciais da plasticidade neuronal e comportamental associada à função do BDNF.	2002
O ciclo da metionina-homocisteína e seus efeitos nas doenças cognitivas	Fornecer os cofatores nutricionais para o funcionamento adequado do ciclo da metionina pode melhorar a metilação e proteger o encéfalo contra danos.	2003
Atividade Gastos com energia e comprometimento cognitivo incidente em idosos	Um maior AEE pode ser protetor contra o comprometimento cognitivo de maneira dose-resposta.	2011
Os efeitos da vitamina B na depressão	A deficiência de vitamina B pode influenciar a função da memória, comprometimento cognitivo e demência. Em particular, as vitaminas B1, B3, B6, B9 e B12 são essenciais para a função neuronal e as deficiências têm sido associadas à depressão.	2016
Dieta, nutrição e encéfalo envelhecido: evidências atuais e novas direções	A totalidade das evidências é mais forte em apoio a um papel do folato e das vitaminas B metabolicamente relacionadas (vitamina B12, vitamina B6 e riboflavina) para retardar a progressão do declínio cognitivo e possivelmente reduzir o risco de depressão no envelhecimento.	2018

Nutrientes e bioativos em vegetais de folhas verdes e declínio cognitivo: estudo prospectivo	O consumo de aproximadamente 1 porção por dia de vegetais de folhas verdes e alimentos ricos em filloquinona, luteína, nitrato, folato, α -tocoferol e kaempferol pode ajudar a retardar o declínio cognitivo com o envelhecimento.	2017
Um declínio na inflamação está associado a sintomas menos depressivos após uma intervenção dietética em pacientes com síndrome metabólica: um estudo longitudinal	A diminuição das manifestações depressivas após uma intervenção para perda de peso esteve relacionada à adiposidade, PCR e leptina em indivíduos com SM.	2014
A insulina tem múltiplos efeitos antiamiloidogênicos nas células neuronais humanas	Em células neuronais humanas, portanto, a insulina pode impedir a formação e o acúmulo de A β por múltiplos mecanismos, ambos dependentes e independentes de Gsk-3 β .	2013
O baixo status folato está associado à função cognitiva prejudicada e à demência no estudo latino da área de Sacramento sobre envelhecimento	O folato de glóbulos vermelhos está diretamente associado aos escores da função cognitiva e inversamente associado à demência em latinos idosos, apesar da fortificação com ácido fólico.	2005
O sono medeia a associação entre homocisteína e status oxidativo no comprometimento cognitivo leve	Níveis reduzidos de capacidade antioxidante total (TAC) no MCI estavam significativamente correlacionados com o aumento do HCY, menor duração do sono, menor eficiência do sono e menor volume de regiões temporais, e a perda de volume cerebral relacionada ao HCY no MCI dependia da relação serial entre pior qualidade do sono e níveis mais baixos de TAC.	2017

Dieta mediterrânea e mortalidade por doenças de Alzheimer

A adesão à dieta mediterrânea (MeDi) pode afetar não apenas o risco de doença de Alzheimer (DA), mas também o curso subsequente da doença: Maior adesão ao MeDi está associada a menor mortalidade na DA. A redução gradual no risco de mortalidade por tercís de maior adesão ao MeDi sugere um possível efeito dose-resposta.

2007

A redução da homocisteína pelas vitaminas do complexo B diminui a taxa de atrofia cerebral acelerada no comprometimento cognitivo leve: um estudo controlado randomizado

A taxa acelerada de atrofia cerebral em idosos com comprometimento cognitivo leve pode ser retardada pelo tratamento com vitaminas do complexo B que diminuem a homocisteína.

2010

Diabetes tipo 2 interage com fatores de risco da doença de Alzheimer para prever declínio funcional

Os participantes com diabetes e pelo menos 1 fator de risco para DA (ou seja, Obj-SCD, APOE ϵ 4, tau e positividade para p-tau) demonstraram declínio funcional mais rápido em comparação com aqueles sem os dois fatores de risco (diabetes ou DA). Esses achados têm implicações na identificação precoce e, talvez, na intervenção anterior de indivíduos diabéticos em risco de futura dificuldade funcional.

2020

Aspectos nutricionais da depressão

As intervenções na dieta e no estilo de vida podem ser uma estratégia desejável, eficaz, pragmática e não estigmatizante de prevenção e tratamento para a depressão.

2015

Dieta mediterrânea e declínio cognitivo relacionado à idade: um ensaio clínico randomizado	Em uma população mais velha, uma dieta mediterrânea suplementada com azeite ou nozes está associada a uma função cognitiva aprimorada.	2015
Uma dieta rica em frutose induz resistência à insulina no hipocampo e exacerba déficits de memória em ratos machos Sprague-Dawley	Os resultados sugeriram que uma dieta rica em frutose induzia resistência periférica à insulina e uma via anormal de sinalização de insulina no hipocampo, o que exacerbava os déficits de memória nos ratos.	2014
A ingestão de tofu está associada ao baixo desempenho cognitivo entre idosos residentes na comunidade na China	O alto consumo de tofu foi negativamente relacionado ao desempenho cognitivo em idosos residentes na comunidade na China.	2014
Ingestão alimentar e padrões de biomarcadores de folato, vitamina B 6 e vitamina B 12 podem ser associados a comprometimento cognitivo por hipermetilação dos genes relacionados a Redox NUDT15 e TXNRD1	O folato dietético adequado no início do estudo previa uma melhor reserva cognitiva, enquanto os níveis séricos reduzidos de vitaminas do complexo B podem contribuir para o comprometimento cognitivo, afetando os níveis de metilação de genes específicos relacionados ao redox.	2019
Papel do fator neurotrófico derivado do encéfalo na aprendizagem e na memória	A sinalização BDNF / TrkB desempenha um papel importante na aprendizagem e na memória.	2002
Efeitos protetores da ideobenona e do alfa-tocoferol nos déficits de aprendizagem e memória induzidos por beta-amilóide (1-42) em ratos: Implicação do estresse oxidativo na neurotoxicidade induzida por beta-amilóide no Vivo	O tratamento com antioxidantes como ideobenona e alfa-tocoferol impede déficits de aprendizado e memória causados por A beta.	1999

Síndrome metabólica, inflamação e risco de declínio cognitivo	A síndrome metabólica contribui para o comprometimento cognitivo em idosos, mas principalmente naqueles com alto nível de inflamação.	2004
--	---	------

5 CONCLUSÃO

Os médicos e nutricionistas devem incentivar pacientes de todas as idades a otimizar os níveis de atividade física ao longo da vida, o que pode ajudar a reduzir o risco de desenvolver demência, déficit cognitivo e muitos outros resultados adversos à saúde. Um estilo de vida ativo durante toda a vida útil pode ser mais eficaz na prevenção do declínio cognitivo do que o início da atividade física após o início dos sintomas cognitivos. Da mesma forma, é provável que a adesão a dietas mediterrâneas ou saudáveis para o coração ao longo da vida seja mais benéfica na prevenção do declínio cognitivo ou do aparecimento de demências, em contraste com os suplementos nutricionais isolados, iniciados tardiamente. Embora os benefícios cognitivos diretos das intervenções no estilo de vida exijam confirmação adicional, há evidências claras de que a atividade física e uma dieta saudável contribuem para melhorias em uma ampla variedade de resultados de saúde. Essas intervenções são seguras e amplamente disponíveis, mas para serem eficazes, serão necessários esforços contínuos de indivíduos e incentivo de seus médicos e nutricionistas.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, Amr M.. Cardioprotective effect of resveratrol analogue isorhapontigenin versus omega-3 fatty acids in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. **Journal Of Physiology And Biochemistry**, [s.l.], v. 72, n. 3, p. 469-484, 19 maio 2016.
- ATAIE, Amin; SABETKASAEI, Masoumeh; HAGHPARAST, Abbas; MOGHADDAM, Akbar Hajizadeh; KAZEMINEJAD, Behrang. Neuroprotective effects of the polyphenolic antioxidant agent, Curcumin, against homocysteine-induced cognitive impairment and oxidative stress in the rat. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, [s.l.], v. 96, n. 4, p. 378-385, out. 2010.
- AGARWAL, Ulka; MISHRA, Suruchi; XU, Jia; LEVIN, Susan; GONZALES, Joseph; BARNARD, Neal D.. A Multicenter Randomized Controlled Trial of a Nutrition Intervention Program in a Multiethnic Adult Population in the Corporate Setting Reduces Depression and Anxiety and Improves Quality of Life: the geico study. **American Journal Of Health Promotion**, [s.l.], v. 29, n. 4, p. 245-254, mar. 2015.
- AZAD, Muhammad Chanchal; SHOESMITH, Wendy Diana; MAMUN, Mohammad Al; ABDULLAH, Ahmad Faris; NAING, Daw Khin Saw; PHANINDRANATH, Mahadasa; TURIN, Tanvir Chowdhury. Cardiovascular diseases among patients with schizophrenia. **Asian Journal Of Psychiatry**, [s.l.], v. 19, p. 28-36, fev. 2016.
- BALANZÁ MARTÍNEZ, Vicent. “Nutritional supplements in psychotic disorders.” **Actas espanolas de psiquiatria** vol. 45, Supplement.16-25. 2017
- BEILHARZ, Jessica; MANIAM, Jayanthi; MORRIS, Margaret. Diet-Induced Cognitive Deficits: the role of fat and sugar, potential mechanisms and nutritional interventions. **Nutrients**, [s.l.], v. 7, n. 8, p. 6719-6738, 12 ago. 2015.
- BLOM, Henk J.; SMULDERS, Yvo. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. **Journal Of Inherited Metabolic Disease**, [s.l.], v. 34, n. 1, p. 75-81, 4 set. 2010.
- BEILHARZ, Jessica E.; MANIAM, Jayanthi; MORRIS, Margaret J.. Short exposure to a diet rich in both fat and sugar or sugar alone impairs place, but not object recognition memory in rats. **Brain, Behavior, And Immunity**, [s.l.], v. 37, p. 134-141, mar. 2014.
- BEYDOUN, May; A BEYDOUN, Hind; A GAMALDO, Alyssa; TEEL, Alison; ZONDERMAN, Alan B; WANG, Youfa. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. **Bmc Public Health**, [s.l.], v. 14, n. 1, p. 1, 24 jun. 2014.
- BONETTI, Francesco; BROMBO, Gloria; MAGON, Stefania; ZULIANI, Giovanni. Cognitive Status According to Homocysteine and B-Group Vitamins in Elderly Adults. **Journal Of The American Geriatrics Society**, [s.l.], v. 63, n. 6, p. 1158-1163, jun. 2015.
- CARRILLO, Juan Ángel; ZAFRILLA, M Pilar; MARHUENDA, Javier. Cognitive Function

and Consumption of Fruit and Vegetable Polyphenols in a Young Population: is there a relationship?. **Foods**, [s.l.], v. 8, n. 10, p. 507, 17 out. 2019.

CRANE, Paul K.; WALKER, Rod; HUBBARD, Rebecca A.; LI, Ge; NATHAN, David M.; ZHENG, Hui; HANEUSE, Sebastien; CRAFT, Suzanne; MONTINE, Thomas J.; KAHN, Steven E.. Glucose Levels and Risk of Dementia. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 369, n. 6, p. 540-548, 8 ago. 2013.

CUNNANE, Stephen C.; COURCHESNE-LOYER, Alexandre; ST-PIERRE, Valérie; VANDENBERGHE, Camille; PIEROTTI, Tyler; FORTIER, Mélanie; CROTEAU, Etienne; CASTELLANO, Christian-alexandre. Can ketones compensate for deteriorating brain glucose uptake during aging? Implications for the risk and treatment of Alzheimer's disease. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 1367, n. 1, p. 12-20, 14 jan. 2016.

CATTANEO, Annamaria; CATTANE, Nadia; GALLUZZI, Samantha; PROVASI, Stefania; LOPIZZO, Nicola; FESTARI, Cristina; FERRARI, Clarissa; GUERRA, Ugo Paolo; PAGHERA, Barbara; MUSCIO, Cristina. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. **Neurobiology Of Aging**, [s.l.], v. 49, p. 60-68, jan. 2017.

CRUPI, R.; MARINO, A.; CUZZOCREA, S.. N-3 Fatty Acids: role in neurogenesis and neuroplasticity. **Current Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 20, n. 24, p. 2953-2963, 1 jul. 2013.

CEDERHOLM, Tommy; SALEM, Norman; PALMBLAD, Jan. ω -3 Fatty Acids in the Prevention of Cognitive Decline in Humans. **Advances In Nutrition**, [s.l.], v. 4, n. 6, p. 672-676, 1 nov. 2013.

CHIU, Shu-ling; CHEN, Chih-ming; CLINE, Hollis T.. Insulin Receptor Signaling Regulates Synapse Number, Dendritic Plasticity, and Circuit Function In Vivo. **Neuron**, [s.l.], v. 58, n. 5, p. 708-719, jun. 2008.

CHALON, Sylvie. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. **Prostaglandins, Leukotrienes And Essential Fatty Acids**, [s.l.], v. 75, n. 4-5, p. 259-269, out. 2006.

CLARKE, Robert; SMITH, A. David; JOBST, Kim A.; REFSUM, Helga; SUTTON, Lesley; UELAND, Per M.. Folate, Vitamin B12, and Serum Total Homocysteine Levels in Confirmed Alzheimer Disease. **Archives Of Neurology**, [s.l.], v. 55, n. 11, p. 1449, 1 nov. 1998.

DAVIDSON, Terry L.; MONNOT, Andrew; NEAL, Adelai U.; MARTIN, Ashley A.; HORTON, J. Josiah; ZHENG, Wei. The effects of a high-energy diet on hippocampal-dependent discrimination performance and blood-brain barrier integrity differ for diet-induced obese and diet-resistant rats. **Physiology & Behavior**, [s.l.], v. 107, n. 1, p. 26-33, ago. 2012.

DAHL, A.; HASSING, L. B.; FRANSSON, E.; BERG, S.; GATZ, M.; REYNOLDS, C. A.; PEDERSEN, N. L.. Being Overweight in Midlife Is Associated With Lower Cognitive Ability and Steeper Cognitive Decline in Late Life. **The Journals Of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, [s.l.], v. 65, n. 1, p. 57-62, 6 abr. 2009.

DROR, Yosef; STERN, Felicia; GOMORI, Moshe J.. Vitamins in the Prevention or Delay of Cognitive Disability of Aging. **Current Aging Science**, [s.l.], v. 7, n. 3, p. 187-213, 2 mar. 2015.

DEARBORN, Jennifer L.; KNOPMAN, David; SHARRETT, A. Richey; SCHNEIDER, Andrea L.c.; JACK JUNIOR, Clifford R.; COKER, Laura H.; ALONSO, Alvaro; SELVIN, Elizabeth; MOSLEY, Thomas H.; WAGENKNECHT, Lynne E.. The Metabolic Syndrome and Cognitive Decline in the Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). **Dementia And Geriatric Cognitive Disorders**, [s.l.], v. 38, n. 5-6, p. 337-346, 2014.

DONG, Suzhen; ZENG, Qingwen; MITCHELL, E. Siobhan; XIU, Jin; DUAN, Yale; LI, Chunxia; TIWARI, Jyoti K.; HU, Yinghe; CAO, Xiaohua; ZHAO, Zheng. Curcumin Enhances Neurogenesis and Cognition in Aged Rats: implications for transcriptional interactions related to growth and synaptic plasticity. **Plos One**, [s.l.], v. 7, n. 2, p. 1-10, 16 fev. 2012.

DONG, Li; XIAO, Rong; CAI, Can; XU, Zhuoyuan; WANG, Sisi; PAN, Lulu; YUAN, Linhong. Diet, lifestyle and cognitive function in old Chinese adults. **Archives Of Gerontology And Geriatrics**, [s.l.], v. 63, p. 36-42, mar. 2016.

FAITH, M. S.; BUTRYN, M.; WADDEN, T. A.; FABRICATORE, A.; NGUYEN, A. M.; HEYMSFIELD, S. B.. Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies. **Obesity Reviews**, [s.l.], v. 12, n. 5, p. 1-10, 27 abr. 2011.

FLÓREZ, Karen R.; DUBOWITZ, Tamara; GHOSH-DASTIDAR, Madhumita (bonnie); BECKMAN, Robin; COLLINS, Rebecca L.. Associations between Depressive Symptomatology, Diet, and Body Mass Index among Participants in the Supplemental Nutrition Assistance Program. **Journal Of The Academy Of Nutrition And Dietetics**, [s.l.], v. 115, n. 7, p. 1102-1108, jul. 2015.

FUSO, Andrea. The 'golden age' of DNA methylation in neurodegenerative diseases. **Clinical Chemistry And Laboratory Medicine**, [s.l.], v. 51, n. 3, p. 1-10, 1 jan. 2013.

FINKBEINER*, Steven. Calcium regulation of the brain-derived neurotrophic factor gene. **Cellular And Molecular Life Sciences**, [s.l.], v. 57, n. 3, p. 394-401, mar. 2000.

FENG, Ye; WANG, Xiaochuan. Antioxidant Therapies for Alzheimer's Disease. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, [s.l.], v. 2012, p. 1-17, 2012.

FONG, T. G., VASUNILASHORN, S. M., LIBERMANN, T., MARCANTONIO, E. R., INOUE, S. K. Delirium and Alzheimer disease: A proposed model for shared pathophysiology. **Int. J. Geriatr. Psychiatry** 2019, 34, 781–789.

FORD, Talitha; DOWNEY, Luke; SIMPSON, Tamara; MCPHEE, Grace; OLIVER, Chris; STOUGH, Con. The Effect of a High-Dose Vitamin B Multivitamin Supplement on the Relationship between Brain Metabolism and Blood Biomarkers of Oxidative Stress: a randomized control trial. **Nutrients**, [s.l.], v. 10, n. 12, p. 1860, 1 dez. 2018.

FORLENZA, Orestes V.; DINIZ, Breno S.; STELLA, Florindo; TEIXEIRA, Antonio L.; GATTAZ, Wagner F.. Mild cognitive impairment (part 1): clinical characteristics and

predictors of dementia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 35, n. 2, p. 178-185, jun. 2013.

GARRARD, Peter; JACOBY, Robin. B-vitamin trials meta-analysis: less than meets the eye. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 101, n. 2, p. 414-415, 1 fev. 2015.

GU, Y.; SCARMEAS, N.. Dietary Patterns in Alzheimers Disease and Cognitive Aging. **Current Alzheimer Research**, [s.l.], v. 8, n. 5, p. 510-519, 1 ago. 2011.

GILL, Sudeep S.; SEITZ, Dallas P. Lifestyles and Cognitive Health. **Jama**, [s.l.], v. 314, n. 8, p. 774, 25 ago. 2015.

GOMEZ-PINILLA, Fernando. Collaborative Effects of Diet and Exercise on Cognitive Enhancement. **Nutrition And Health**, [s.l.], v. 20, n. 3-4, p. 165-169, jul. 2011.

GRÖBER, Uwe; KISTERS, Klaus; SCHMIDT, Joachim. Neuroenhancement with Vitamin B12—Underestimated Neurological Significance. **Nutrients**, [s.l.], v. 5, n. 12, p. 5031-5045, 12 dez. 2013.

GODYń, Justyna; JOńCZYK, Jakub; PANEK, Dawid; MALAWSKA, Barbara. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. **Pharmacological Reports**, [s.l.], v. 68, n. 1, p. 127-138, fev. 2016.

GRANT, William B.; KARRAS, Spyridon N.; BISCHOFF-FERRARI, Heike A.; ANNWEILER, Cedric; BOUCHER, Barbara J.; JUZENIENE, Asta; GARLAND, Cedric F.; HOLICK, Michael F.. Do studies reporting 'U'-shaped serum 25-hydroxyvitamin D–health outcome relationships reflect adverse effects? **Dermato-endocrinology**, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 1-10, jan. 2016.

GALBETE, Cecilia; TOLEDO, E.; TOLEDO, J. B.; BES-RASTROLLO, M.; BUIL-COSIALES, P.; MARTI, A.; GUILLÉN-GRIMA, F.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A.. Mediterranean diet and cognitive function: the sun project. **The Journal Of Nutrition, Health & Aging**, [s.l.], v. 19, n. 3, p. 305-312, 9 jan. 2015.

GARCIA, A.. Homocysteine and cognitive function in elderly people. **Canadian Medical Association Journal**, [s.l.], v. 171, n. 8, p. 897-904, 12 out. 2004.

GOTTMANN, Kurt; MITTMANN, Thomas; LESSMANN, Volkmar. BDNF signaling in the formation, maturation and plasticity of glutamatergic and GABAergic synapses. **Experimental Brain Research**, [s.l.], v. 199, n. 3-4, p. 203-234, 24 set. 2009.

GŁĄBSKA, Dominika; GUZEK, Dominika; GROELE, Barbara; GUTKOWSKA, Krystyna. Fruit and Vegetable Intake and Mental Health in Adults: a systematic review. **Nutrients**, [s.l.], v. 12, n. 1, p. 115, 1 jan. 2020.

HAAN, Mary N; MILLER, Joshua W; AIELLO, Allison e; A WHITMER, Rachel; JAGUST, William J; MUNGAS, Dan M; ALLEN, Lindsay H; GREEN, Ralph. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the sacramento area latino study on aging. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [s.l.],

v. 85, n. 2, p. 511-517, 1 fev. 2007.

HEIM, Kelly C.; ANGERS, Paul; LÉONHART, Sebastien; RITZ, Barry W.. Anti-Inflammatory and Neuroactive Properties of Selected Fruit Extracts. **Journal Of Medicinal Food**, [s.l.], v. 15, n. 9, p. 851-854, set. 2012.

HEUDE, Barbara; DUCIMETIÈRE, Pierre; BERR, Claudine. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes—The EVA Study. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 77, n. 4, p. 803-808, 1 abr. 2003.

JACK, Clifford R.; THERNEAU, Terry M.; WEIGAND, Stephen D.; WISTE, Heather J.; KNOPMAN, David S.; VEMURI, Prashanthi; LOWE, Val J.; MIELKE, Michelle M.; ROBERTS, Rosebud O.; MACHULDA, Mary M.. Prevalence of Biologically vs Clinically Defined Alzheimer Spectrum Entities Using the National Institute on Aging–Alzheimer’s Association Research Framework. **Jama Neurology**, [s.l.], v. 76, n. 10, p. 1174, 1 out. 2019.

KERN, Silke; ZETTERBERG, Henrik; KERN, Jürgen; ZETTERGREN, Anna; WAERN, Margda; HÖGLUND, Kina; ANDREASSON, Ulf; WETTERBERG, Hanna; BÖRJESSON-HANSON, Anne; BLENNOW, Kaj. Prevalence of preclinical Alzheimer disease. **Neurology**, [s.l.], v. 90, n. 19, p. 1-10, 13 abr. 2018.

KENNEDY, David. B Vitamins and the Brain: mechanisms, dose and efficacy.:a review. **Nutrients**, [s.l.], v. 8, n. 2, p. 68, 27 jan. 2016.

KERTI, L.; WITTE, A. V.; WINKLER, A.; GRITTNER, U.; RUJESCU, D.; FLOEL, A.. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure. **Neurology**, [s.l.], v. 81, n. 20, p. 1746-1752, 23 out. 2013.

CHATTU, Vijayk; AERI, Banit; KHANNA, Preeti. Nutritional aspects of depression in adolescents - A systematic review. **International Journal Of Preventive Medicine**, [s.l.], v. 10, n. 1, p. 42, 2019.

LOPEZ-LEGARREA, P., FULLER, N. R., ZULET, M. A., MARTINEZ, J. A., CATERSON, I. D. The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. **Asia Pac. J. Clin. Nutr.** 2014, 23, 360–368.

LEE, Yun Jeong; KANG, Hye Mi; KIM, na Kyung; YANG, Ju Yeon; NOH, Jung Hyun; KO, Kyung Soo; RHEE, Byoung Doo; KIM, Dong-jun. Factors Associated for Mild Cognitive Impairment in Older Korean Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. **Diabetes & Metabolism Journal**, [s.l.], v. 38, n. 2, p. 150, 2014.

LAI, Jun S; HILES, Sarah; BISQUERA, Alessandra; HURE, Alexis J; MCEVOY, Mark; ATTIA, John. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 99, n. 1, p. 181-197, 6 nov. 2013.

LI, Wei; HUANG, Edgar. An Update on Type 2 Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Dementia. **Journal Of Alzheimer's Disease**, [s.l.], v. 53, n. 2, p. 393-402, 13 jul. 2016.

LUKIW, Walter J.; BAZAN, Nicolas G.. Docosahexaenoic Acid and the Aging Brain. **The Journal Of Nutrition**, [s.l.], v. 138, n. 12, p. 2510-2514, 1 dez. 2008.

LIM, G. P. A Diet Enriched with the Omega-3 Fatty Acid Docosahexaenoic Acid Reduces Amyloid Burden in an Aged Alzheimer Mouse Model. **Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 25, n. 12, p. 3032-3040, 23 mar. 2005.

LICHTENSTEIN, Alice H; SCHWAB, Ursula S. Relationship of dietary fat to glucose metabolism. **Atherosclerosis**, [s.l.], v. 150, n. 2, p. 227-243, jun. 2000.

LOURIDA, Ilianna; SONI, Maya; THOMPSON-COON, Joanna; PURANDARE, Nitin; LANG, Iain A.; UKOUMUNNE, Obioha C.; LLEWELLYN, David J.. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia. **Epidemiology**, [s.l.], v. 24, n. 4, p. 479-489, jul. 2013.

LIM, So Young; KIM, Eun Jin; KIM, Arang; LEE, Hee Jae; CHOI, Hyun Jin; YANG, Soo Jin. Nutritional Factors Affecting Mental Health. **Clinical Nutrition Research**, [s.l.], v. 5, n. 3, p. 143, 2016.

LOMBARDI, Vincent C.; MEIRLEIR, Kenny L. de; SUBRAMANIAN, Krishnamurthy; NOURANI, Sam M.; DAGDA, Ruben K.; DELANEY, Shannon L.; PALOTÁS, András. Nutritional modulation of the intestinal microbiota; future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. **The Journal Of Nutritional Biochemistry**, [s.l.], v. 61, p. 1-16, nov. 2018.

MANWELL, L. A.; BARBIC, S. P.; ROBERTS, K.; DURISKO, Z.; LEE, C.; WARE, E.; MCKENZIE, K.. What is mental health? Evidence towards a new definition from a mixed methods multidisciplinary international survey. **Bmj Open**, [s.l.], v. 5, n. 6, p. 1-10, 2 jun. 2015.

MORRIS, Martha Savaria; SELHUB, Jacob; JACQUES, Paul F.. Vitamin B-12 and Folate Status in Relation to Decline in Scores on the Mini-Mental State Examination in the Framingham Heart Study. **Journal Of The American Geriatrics Society**, [s.l.], v. 60, n. 8, p. 1457-1464, 12 jul. 2012.

MARSEGLIA, Anna; XU, Weili; FRATIGLIONI, Laura; FABBRI, Cristina; BERENDSEN, Agnes A. M.; BIALECKA-DEBEK, Agata; JENNINGS, Amy; GILLINGS, Rachel; MEUNIER, Nathalie; CAUMON, Elodie. Effect of the NU-AGE Diet on Cognitive Functioning in Older Adults: a randomized controlled trial. **Frontiers In Physiology**, [s.l.], v. 9, p. 1-10, 4 abr. 2018.

MOLTENI, R; A WU,; VAYNMAN, S; YING, Z; BARNARD, R.j; GÓMEZ-PINILLA, F. Exercise reverses the harmful effects of consumption of a high-fat diet on synaptic and behavioral plasticity associated to the action of brain-derived neurotrophic factor. **Neuroscience**, [s.l.], v. 123, n. 2, p. 429-440, jan. 2004.

MOLTENI, R; BARNARD, R.j; YING, Z; ROBERTS, C.k; GÓMEZ-PINILLA, F. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. **Neuroscience**, [s.l.], v. 112, n. 4, p. 803-814, jul. 2002.

MILLER, A. L. The methionine-homocysteine cycle and its effects on cognitive diseases.(Homocysteine & Cognitive). **Altern. Med. Rev.** 2003, 8, 7–20.

MIDDLETON, Laura E.. Activity Energy Expenditure and Incident Cognitive Impairment in Older Adults. **Archives Of Internal Medicine**, [s.l.], v. 171, n. 14, p. 1251, 25 jul. 2011.

MARANO, Christopher M.; WORKMAN, Clifford I.; LYMAN, Christopher H.; KRAMER, Elisse; HERMANN, Carol R.; MA, Yilong; DHAWAN, Vijay; CHALY, Thomas; EIDELBERG, David; SMITH, Gwenn S.. The relationship between fasting serum glucose and cerebral glucose metabolism in late-life depression and normal aging. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, [s.l.], v. 222, n. 1-2, p. 84-90, abr. 2014.

MIKKELSEN, Kathleen; STOJANOVSKA, Lily; APOSTOLOPOULOS, Vasso. The Effects of Vitamin B in Depression. **Current Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 23, n. 38, p. 4317-4337, 9 dez. 2016.

MOORE, Katie; HUGHES, Catherine F.; WARD, Mary; HOEY, Leane; MCNULTY, Helene. Diet, nutrition and the ageing brain: current evidence and new directions. **Proceedings Of The Nutrition Society**, [s.l.], v. 77, n. 2, p. 152-163, 10 jan. 2018.

MOOSAVI, Fatemeh; FIRUZI, Omidreza; HOSSEINI, Razieh; SASO, Luciano. Modulation of neurotrophic signaling pathways by polyphenols. **Drug Design, Development And Therapy**, [s.l.], p. 23, dez. 2015.

MORRIS, Martha Clare; WANG, Yamin; BARNES, Lisa L.; BENNETT, David A.; DAWSON-HUGHES, Bess; BOOTH, Sarah L.. Nutrients and bioactives in green leafy vegetables and cognitive decline. **Neurology**, [s.l.], v. 90, n. 3, p. 1-10, 20 dez. 2017.

NGANDU, Tiia; LEHTISALO, Jenni; SOLOMON, Alina; LEVÄLAHTI, Esko; AHTILUOTO, Satu; ANTIKAINEN, Riitta; BÄCKMAN, Lars; HÄNNINEN, Tuomo; JULA, Antti; LAATIKAINEN, Tiina. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. **The Lancet**, [s.l.], v. 385, n. 9984, p. 2255-2263, jun. 2015.

PARLETTA, Natalie; MILTE, Catherine M.; MEYER, Barbara J.. Nutritional modulation of cognitive function and mental health. **The Journal Of Nutritional Biochemistry**, [s.l.], v. 24, n. 5, p. 725-743, maio 2013.

PEREZ-CORNAGO, Aurora; LAIGLESIA, Rocio de; LOPEZ-LEGARREA, Patricia; ABETE, Itziar; NAVAS-CARRETERO, Santiago; LACUNZA, Clara I; LAHORTIGA, Francisca; A MARTINEZ-GONZALEZ, Miguel; MARTINEZ, J Alfredo; ZULET, M Angeles. A decline in inflammation is associated with less depressive symptoms after a dietary intervention in metabolic syndrome patients: a longitudinal study. **Nutrition Journal**, [s.l.], v. 13, n. 1, p. 1, 24 abr. 2014.

PRINCE, M, *et. al.* World Alzheimer Report 2016 Improving Healthcare for People Living with Dementia Coverage, Quality and Costs Now and in the Future. London: **Alzheimer's Disease International**.

PANDINI, Giuseppe; PACE, Vincenza; COPANI, Agata; SQUATRITO, Sebastiano; MILARDI, Danilo; VIGNERI, Riccardo. Insulin Has Multiple Anti-amyloidogenic Effects on Human Neuronal Cells. **Endocrinology**, [s.l.], v. 154, n. 1, p. 375-387, jan. 2013.

PETERSSON, Sara Danuta; PHILIPPOU, Elena. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: a systematic review of the evidence. **Advances In Nutrition**, [s.l.], v. 7, n. 5, p. 889-904, 1 set. 2016.

PATERSON, Neil E.; MARKOU, Athina. Animal models and treatments for addiction and depression co-morbidity. **Neurotoxicity Research**, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 1-32, mar. 2007.

PRINCE, Martin J; WU, Fan; GUO, Yanfei; ROBLEDO, Luis M Gutierrez; O'DONNELL, Martin; SULLIVAN, Richard; YUSUF, Salim. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. **The Lancet**, [s.l.], v. 385, n. 9967, p. 549-562, fev. 2015.

RAMOS, Marisa I; ALLEN, Lindsay H; MUNGAS, Dan M; JAGUST, William J; HAAN, Mary N; GREEN, Ralph; MILLER, Joshua W. Low folate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the Sacramento Area Latino Study on Aging. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 82, n. 6, p. 1346-1352, 1 dez. 2005.

RAICHLE, Marcus E.. Two views of brain function. **Trends In Cognitive Sciences**, [s.l.], v. 14, n. 4, p. 180-190, abr. 2010.

ROMEO, Giulio R.; LEE, Jongsoo; SHOELSON, Steven E.. Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Roles of Inflammation – Mechanisms and Therapeutic Targets. **Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology**, [s.l.], v. 32, n. 8, p. 1771-1776, ago. 2012.

REYNOLDS, Edward. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 5, n. 11, p. 949-960, nov. 2006.

RENDEIRO, Catarina; RHODES, Justin S.; SPENCER, Jeremy P.e.. The mechanisms of action of flavonoids in the brain: direct versus indirect effects. **Neurochemistry International**, [s.l.], v. 89, p. 126-139, out. 2015.

ROMÁN, G.c.; JACKSON, R.e.; GADHIA, R.; ROMÁN, A.n.; REIS, J.. Mediterranean diet: the role of long-chain 2-3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and alzheimer disease. **Revue Neurologique**, [s.l.], v. 175, n. 10, p. 724-741, dez. 2019.

SANCHEZ-ESPINOSA, Mayely P.; ATIENZA, Mercedes; CANTERO, Jose L.. Sleep mediates the association between homocysteine and oxidative status in mild cognitive impairment. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 1, 10 ago. 2017.

SAVINOVA, Olga V.; FILLIUS, Kristi; HARRIS, William S.; SHEARER, Gregory C.. Effects of niacin and omega-3 fatty acids on the apolipoproteins in overweight patients with elevated triglycerides and reduced HDL cholesterol. **Atherosclerosis**, [s.l.], v. 240, n. 2, p.

520-525, jun. 2015.

SINCLAIR, ANDREW J et al. "Omega 3 fatty acids and the brain: review of studies in depression." **Asia Pacific journal of clinical nutrition** vol. 16 Suppl 1. 391-7. 2007

SMITH, A. David; REFSUM, Helga. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. **Annual Review Of Nutrition**, [s.l.], v. 36, n. 1, p. 211-239, 17 jul. 2016.

SCHWARTZ, M.; LONDON, A.; SHECHTER, R.. Boosting T-cell immunity as a therapeutic approach for neurodegenerative conditions: the role of innate immunity. **Neuroscience**, [s.l.], v. 158, n. 3, p. 1133-1142, fev. 2009.

SOFI, Francesco; MACCHI, Claudio; ABBATE, Rosanna; GENSINI, Gian Franco; CASINI, Alessandro. Effectiveness of the Mediterranean Diet: can it help delay or prevent alzheimer's disease?. **Journal Of Alzheimer's Disease**, [s.l.], v. 20, n. 3, p. 795-801, 26 maio 2010.

SCARMEAS, N.; LUCHSINGER, J. A.; MAYEUX, R.; STERN, Y.. Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. **Neurology**, [s.l.], v. 69, n. 11, p. 1084-1093, 10 set. 2007.

SMITH, A. David; SMITH, Stephen M.; JAGER, Celeste A. de; WHITBREAD, Philippa; JOHNSTON, Carole; AGACINSKI, Grzegorz; OULHAJ, Abderrahim; BRADLEY, Kevin M.; JACOBY, Robin; REFSUM, Helga. Homocysteine-Lowering by B Vitamins Slows the Rate of Accelerated Brain Atrophy in Mild Cognitive Impairment: a randomized controlled trial. **Plos One**, [s.l.], v. 5, n. 9, p. 1, 8 set. 2010.

SMALLWOOD, A.; OULHAJ, A.; JOACHIM, C.; CHRISTIE, S.; SLOAN, C.; SMITH, A. D.; ESIRI, M.. Cerebral subcortical small vessel disease and its relation to cognition in elderly subjects: a pathological study in the oxford project to investigate memory and ageing (optima) cohort. **Neuropathology And Applied Neurobiology**, [s.l.], v. 38, n. 4, p. 337-343, 11 maio 2012.

SMITH, A. David. The Worldwide Challenge of the Dementias: a role for b vitamins and homocysteine?. **Food And Nutrition Bulletin**, [s.l.], v. 29, n. 21, p. 143-172, jun. 2008.

STRACHAN, M. W. J.. R D Lawrence Lecture 2010[^]. The brain as a target organ in Type 2 diabetes: exploring the links with cognitive impairment and dementia. **Diabetic Medicine**, [s.l.], v. 28, n. 2, p. 141-147, 11 jan. 2011.

SOLFRIZZI, Vincenzo; CUSTODERO, Carlo; LOZUPONE, Madia; IMBIMBO, Bruno P.; VALIANI, Vincenzo; AGOSTI, Pasquale; SCHILARDI, Andrea; D'INTRONO, Alessia; LAMONTAGNA, Maddalena; CALVANI, Mariapaola. Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with Alzheimer's Disease and Late-Life Cognitive Disorders: a systematic review. **Journal Of Alzheimer's Disease**, [s.l.], v. 59, n. 3, p. 815-849, 29 jul. 2017.

SCHUBERT, R., KITZ, R., BEERMANN, C., ROSE, M. A., BAER, P. C., ZIELEN, S., BOEHLES, H. (2007) Influence of low-dose polyunsaturated fatty acids supplementation on the inflammatory response of healthy adults. **Nutrition** 23, 724-730.

SYDENHAM, Emma; DANGOUR, Alan D; LIM, Wee-shiong. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], p. 1, 13 jun. 2012.

TUMMINIA, Andrea; VINCIGUERRA, Federica; PARISI, Miriam; FRITTITTA, Lucia. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: role of insulin signalling and therapeutic implications. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 19, n. 11, p. 3306, 24 out. 2018.

TSAO, Rong. Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols. **Nutrients**, [s.l.], v. 2, n. 12, p. 1231-1246, 10 dez. 2010.

THANGTHAENG, Nopporn; POULOSE, Shibu M.; MILLER, Marshall G.; SHUKITT-HALE, Barbara. Preserving Brain Function in Aging: the anti-glycative potential of berry fruit. **Neuromolecular Medicine**, [s.l.], v. 18, n. 3, p. 465-473, 11 maio 2016.

THOMAS, Kelsey R.; BANGEN, Katherine J.; WEIGAND, Alexandra J.; EDMONDS, Emily C.; SUNDERMANN, Erin; WONG, Christina G.; EPPIG, Joel; WERHANE, Madeleine L.; DELANO-WOOD, Lisa; BONDI, Mark W.. Type 2 Diabetes Interacts With Alzheimer Disease Risk Factors to Predict Functional Decline. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, [s.l.], v. 34, n. 1, p. 10-17, 2020.

UNDINE, Lang, E.; BEGLINGER, Christoph; SCHWEINFURTH, Nina; WALTER, Marc; BORWARDT, Stefan. Nutritional Aspects of Depression. **Cellular Physiology And Biochemistry**, [s.l.], v. 37, n. 3, p. 1029-1043, 2015.

VLASSARA, Helen; STRIKER, Gary E.. AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift. **Nature Reviews Endocrinology**, [s.l.], v. 7, n. 9, p. 526-539, 24 maio 2011.

VALLS-PEDRET, Cinta; SALA-VILA, Aleix; SERRA-MIR, Mercè; CORELLA, Dolores; LATORRE, Rafael de; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, Miguel Ángel; MARTÍNEZ-LAPISCINA, Elena H.; FITÓ, Montserrat; PÉREZ-HERAS, Ana; SALAS-SALVADÓ, Jordi. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline. **Jama Internal Medicine**, [s.l.], v. 175, n. 7, p. 1094, 1 jul. 2015.

VINCIGUERRA, Federica; GRAZIANO, Marco; HAGNÄS, Maria; FRITTITTA, Lucia; TUMMINIA, Andrea. Influence of the Mediterranean and Ketogenic Diets on Cognitive Status and Decline: a narrative review. **Nutrients**, [s.l.], v. 12, n. 4, p. 1019, 8 abr. 2020.

VERDILE, Giuseppe; KEANE, Kevin N.; CRUZAT, Vinicius F.; MEDIC, Sandra; SABALE, Miheer; ROWLES, Joanne; WIJESEKARA, Nadeeja; MARTINS, Ralph N.; FRASER, Paul E.; NEWSHOLME, Philip. Inflammation and Oxidative Stress: the molecular connectivity between insulin resistance, obesity, and alzheimer's disease. **Mediators Of Inflammation**, [s.l.], v. 2015, p. 1-17, 2015.

WANG, Maggie et al. "Metabolic, inflammatory, and microvascular determinants of white matter disease and cognitive decline." **American journal of neurodegenerative disease** vol. 5,5 171-177. 30 Nov. 2016

WU, Hui-wen; REN, Lai-feng; ZHOU, Xing; HAN, De-wu. A high-fructose diet induces

hippocampal insulin resistance and exacerbates memory deficits in male Sprague-Dawley rats. **Nutritional Neuroscience**, [s.l.], v. 18, n. 7, p. 323-328, 25 maio 2014.

WANG, Yue; HUANG, Feiruo. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammation in Obesity: local effect and systemic benefit. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2015, p. 1-16, 2015.

WATTICK, Rachel; HAGEDORN, Rebecca; OLFERT, Melissa. Relationship between Diet and Mental Health in a Young Adult Appalachian College Population. **Nutrients**, [s.l.], v. 10, n. 8, p. 957, 25 jul. 2018.

WIDMER, R. Jay; FLAMMER, Andreas J.; LERMAN, Lilach O.; LERMAN, Amir. The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease. **The American Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 128, n. 3, p. 229-238, mar. 2015.

XU, Xin; XIAO, Shifu; RAHARDJO, Tri Budi; HOGERVORST, Eef. Tofu Intake is Associated with Poor Cognitive Performance among Community-Dwelling Elderly in China. **Journal Of Alzheimer's Disease**, [s.l.], v. 43, n. 2, p. 669-675, 21 nov. 2014.

YU, An; FENG, Lingli; ZHANG, Xiaona; WANG, Ying; WANG, Yushan; TAO, Lingwei; QIN, Zhongsheng; XIAO, Rong. Dietary intakes and biomarker patterns of folate, vitamin B6, and vitamin B12 can be associated with cognitive impairment by hypermethylation of redox-related genes NUDT15 and TXNRD1. **Clinical Epigenetics**, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 1, 11 out. 2019.

YAMADA, Kiyofumi; MIZUNO, Makoto; NABESHIMA, Toshitaka. Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. **Life Sciences**, [s.l.], v. 70, n. 7, p. 735-744, jan. 2002.

YAMADA, Kiyofumi; TANAKA, Tomoko; HAN, Daiken; SENZAKI, Kouji; KAMEYAMA, Tsutomu; NABESHIMA, Toshitaka. Protective effects of idebenone and α -tocopherol on β -amyloid-(1-42)-induced learning and memory deficits in rats: implication of oxidative stress in β -amyloid-induced neurotoxicity in vivo. **European Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 83-90, jan. 1999.

YU, Byung P.; KANG, Chang-mo; HAN, Jung-soon; KIM, Dong Soo. Can antioxidant supplementation slow the aging process? **Biofactors**, [s.l.], v. 7, n. 1-2, p. 93-101, 1998.

YAFFE, Kristine. The Metabolic Syndrome, Inflammation, and Risk of Cognitive Decline. **Jama**, [s.l.], v. 292, n. 18, p. 2237, 10 nov. 2004.

YAFFE, K., KANAYA, A., LINDQUIST, K., SIMONSICK, E. M., HARRIS, T., SHORR, R. I., TYLAVSKY, F. A., NEWMAN, A. B. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. **JAMA** 2004, 292, 2237–2242.

ZHANG, Pengfei; XU, Shengtao; ZHU, Zheyang; XU, Jinyi. Multi-target design strategies for the improved treatment of Alzheimer's disease. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 176, p. 228-247, ago. 2019.