**DIETA MEDITERRÂNEA NA DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISANDO AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS**

**MEDITERRANEAN DIET IN ALZHEIMER’S DISEASE: REVIEWING SCIENTIFIC EVIDENCES**

**DIETA MEDITERRÂNEA NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Sofia D’Ornellas Filipakis1; Vanessa Roriz Ferreira de Abreu2

1Contribuição: Concepção e desenho; análise e interpretação dos dados; revisão da versão final; Titulação Acadêmica: Graduada em Engenharia Química (UFU – Universidade Federal de Uberlândia), Mestre em Engenharia Química (UERJ – Universidade do Estado do Rio de Janeiro), Pós Graduada em Gestão de Negócios (IBMEC); Filiação Institucional Atual: Graduanda na Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Escola de Ciências Sociais e da Saúde (ECISS), Faculdade de Nutrição. Goiânia – GO, Brasil; sdfilipakis@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8403-3632; autora de correspondência

2Contribuição: análise e interpretação dos dados; aprovação da versão final; Titulação Acadêmica e Filiação Institucional Atual: professora doutora da Faculdade de Nutrição, na Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). Goiânia – GO, Brasil; vanessa\_roriz@hotmail.com; https://orcid.org/0000-0003-37967242.

Artigo oriundo de trabalho de conclusão de curso.

Possíveis revisores:

Dra. Raquel Machado Schincaglia – raquelms@outlook.com

Dra. Patrícia Amaral Souza Tette - patricia.amaral@ufg.br

Dra. Aline Corado Gomes - aline.gomes@docente.unip.br

**DIETA MEDITERRÂNEA NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**MEDITERRANEAN DIET IN ALZHEIMER’S DISEASE: A REVIEW**

**DIETA MEDITERRÂNEA NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

**Resumo**

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa crônica, progressiva, em que ocorre acumulação extracelular de proteína b-amiloide, acumulação intracelular da proteína tau hiperfosforilada, inflamação e redução do metabolismo cerebral de glicose. Estudos demonstram possíveis associações entre doença de Alzheimer e diabetes mellitus tipo 2. A dieta mediterrânea é um padrão alimentar que tem sido inversamente associado à incidência de resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2. A presente revisão sistemática visa avaliar se a dieta mediterrânea se associa ao menor risco de doença de Alzheimer. Esta revisão abrangeu 15 estudos, publicados de 2016 a 2020, nos idiomas português e inglês, nas bases de dados LILACS-BIREME, Scielo e PubMed. As palavras-chave utilizadas para a busca foram Doença de Alzheimer e Dieta Mediterrânea. Os resultados mostraram que uma elevada adesão à dieta mediterrânea se associa com um melhor metabolismo de glicose no cérebro, uma redução da deposição de b-amiloide e de proteína tau e um possível aumento da capacidade cognitiva, corroborado pela literatura, principalmente no que tange ao desempenho de aprendizado. Não foi possível concluir que a adesão à dieta mediterrânea altera significativamente a estrutura cerebral. Dessa forma, concluiu-se que há uma associação significativa entre a maior adesão à dieta mediterrânea e o menor risco de desenvolvimento de doença de Alzheimer e outros comprometimentos cognitivos; e que um dos mecanismos desse efeito parece ser o controle da hiperglicemia e da resistência à insulina.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Resistência à insulina; Diabetes Mellitus Tipo 2; Dieta Mediterrânea.

**INTRODUÇÃO**

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa crônica, progressiva e fatal que abrange uma série de distúrbios neurológicos, como o declínio das funções cognitivas e a redução da capacidade funcional e de relacionamento social, o que caracteriza um quadro de demência. O sintoma precoce mais comum é a perda de memória recente, porém, à medida que a doença evolui, pode ocorrer desorientação, sinais de depressão, agressividade, mudanças de humor, confusão mental e dificuldades de marcha, fala e deglutição.1,2

Estima-se que, em 2019, cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo apresentavam algum tipo de demência, causando um impacto econômico global estimado de USD 818 bilhões. Essa estimativa de casos deve chegar a 82 milhões em 2030 e a 152 milhões até 2050, com expectativa de maior aumento em países de baixa e média renda. Desses casos de demência, 60-70% são atribuíveis à DA.3

A etiologia da DA ainda não é totalmente conhecida, mas sabe-se que ocorre acumulação extracelular de proteína b-amiloide (Aβ) agregada, acumulação intracelular da proteína tau hiperfosforilada, inflamação e redução do consumo cerebral de glicose.4 As proteínas Aβ agregada e tau hiperfosforilada formam, respectivamente, placas senis e emaranhados neurofibrilares, que causam neurodegeneração.5

A idade é o principal fator de risco para a DA e outras demências, sendo que mulheres parecem ter maior predisposição ao desenvolvimento da doença em relação aos homens, o que pode estar relacionado à sua maior expectativa de vida. Os casos que ocorrem precocemente apresentam relação importante com a herança genética, apesar de a DA não ser considerada uma doença hereditária.1 Outro importante fator de risco é o estresse oxidativo, que está associado a neuroinflamação e disfunção mitocondrial, causando neurodegeneração.5 Fatores de risco adicionais incluem depressão, baixa escolaridade, isolamento social, inatividade cognitiva, hipertensão arterial, dislipidemia e hiperglicemia, sendo que estes dois últimos também estão relacionados ao estresse oxidativo. Estudos mostram que é possível reduzir o risco de demência modificando o estilo de vida, com a prática regular de exercícios, controle de peso, alimentação saudável e evitando o tabagismo e o uso excessivo de bebidas alcoólicas. 3

Especificamente quanto ao fator de risco que envolve a glicemia, uma pesquisa recente demonstrou possíveis associações entre diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e DA, uma vez que ambas envolvem mecanismos fisiopatológicos em comum, como a redução crônica da utilização de glicose pelas células. Ensaios clínicos têm avaliado a eficácia de medicamentos hipoglicemiantes em modelos animais com DA; enquanto estudos epidemiológicos sugerem que a DM2 aumenta o risco de desenvolvimento de DA.4 A resistência à insulina, um aspecto chave da DM2, está associada à inflamação, causada por níveis elevados dos mediadores inflamatórios interleucina-6 (IL-6), Proteína C-reativa (PCR) e α-1-antiquimiotripsina.Além disso, na DM2, produtos finais de glicação avançada (AGEs) apresentam um taxa de acumulação nas células significativamente mais elevada. Uma maior formação de AGEs também é encontrada na DA, tendo como consequências metabólicas estresse oxidativo, hipometabolismo de glicose e função celular prejudicada.6

A dieta mediterrânea (MeDi) e a ingestão de seus principais componentes têm sido inversamente associados à incidência de estresse oxidativo, resistência à insulina e DM2. Essas associações podem ser atribuídas à elevada quantidade de polifenóis e substâncias bioativas presentes na MeDi, que agem sinergicamente sobre várias vias metabólicas, levando a uma redução do risco de doenças inflamatórias.7,8,9

A MeDi é um padrão alimentar baseado em frutas, vegetais, grãos integrais, azeite de oliva, leguminosas, oleaginosas, ervas e especiarias, peixes, frutos do mar e vinho tinto (com moderação). É conhecida por seus vários benefícios à saúde, principalmente a redução do risco de doenças cardiovasculares (DCV) e de câncer, bem como a diminuição da mortalidade por causas gerais.7

Sendo assim, este estudo tem como objetivo avaliar na literatura científica a associação entre a adesão à MeDi e a redução do risco de desenvolvimento da DA.

**MÉTODOS**

O presente trabalho consistiu em uma revisão sistemática da literatura sobre a possível associação entre a adesão ao padrão de dieta mediterrâneo e a redução do risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer.

Nesse trabalho, a revisão sistemática foi elaborada segundo as recomendações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), incluindo artigos originais publicados a partir de 2016, nos idiomas português e inglês, nas bases de dados LILACS-BIREME (Base de Dados da Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde), Scielo (*Scientific Eletronic Library Online*) e PubMed (mantido pela *National Library of Medicine*).

O período de busca foi entre 10/03/2020 e 01/10/2020 e as palavras-chave utilizadas para a busca nas bases de dados constam nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Doença de Alzheimer (*Alzheimer’s Disease*) e Dieta Mediterrânea (*Mediterranean Diet*). Essas palavras-chave foram escolhidas para que a pesquisa abrangesse o máximo de resultados possíveis, para posterior seleção dos artigos conforme fluxograma apresentado na figura 1.

**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção de artigos acerca da dieta mediterrânea no controle da doença de Alzheimer.

Foram excluídos dessa revisão livros, trabalhos de conclusão de curso, artigos de revisão de literatura, metanálises, estudos de caso e relatos de caso; bem como trabalhos realizados com animais e *in vitro*, estudos relativos a outras doenças neurológicas ou a fases preliminares de estudos que já haviam sido concluídos e utilizados na revisão. Para manter o objetivo desse trabalho, eventuais artigos referentes a estudos com outros padrões alimentares diferentes da dieta mediterrânea também foram excluídos, exceto quando em conjunto com a MeDi.

**RESULTADOS**

**Quadro 1:** Principais características dos estudos selecionados.

**Quadro 2.** Análise dos efeitos da dieta mediterrânea no controle da doença de Alzheimer.

Essa revisão abrangeu estudos realizados principalmente nos Estados Unidos, mas também na Austrália, Grécia, Alemanha e Suécia. Nesses estudos, foram pesquisadas populações com uma faixa etária entre 30 a 89 anos. A maior parte dos estudos utilizaram populações idosas saudáveis ou com comprometimento cognitivo leve (MCI) e alguns utilizaram populações jovens ou de meia-idade saudáveis. Apenas um estudo avaliou somente mulheres, os demais tiveram participantes do sexo masculino e feminino.

Os tipos de estudos levantados foram, em sua maioria, transversais, seguidos por coortes, longitudinais e clínicos randomizados, com tempos de acompanhamento variando entre 18 semanas e 12,6 anos. O número de participantes dos estudos variou de 17, em um estudo clínico randomizado, a 28.775, em uma coorte. Somando-se o número de participantes de todos os estudos, essa revisão considera 35.257 indivíduos.

Com relação às dietas estudadas, os 15 artigos trouxeram resultados da MeDi, sendo 10 da MeDi exclusivamente, 2 da MeDi modificada cetogênica (MMKD) e 3 com a MeDi em comparação com DASH, *High Fat* (HF), *Low Fat* (LF), *junk food* e *American Heart Association Diet* (AHAD).

Os objetivos dos estudos, de modo geral, foram avaliar a influência da adesão à MeDi sobre biomarcadores da DA por meio de exames de imagem: metabolismo de glicose10,11, deposição de Aβ 10,11,12,13,14,15 e modificações estruturais no cérebro 10,11,16,17,18. A revisão também levantou estudos cujos objetivos foram verificar a associação entre fatores gerais de estilo de vida (incluindo a adesão à MeDi) com os biomarcadores da DA e/ou com o desempenho cognitivo da população 11,19,20,21. Dos estudos que utilizaram a MMKD, um tinha como objetivo verificar a modulação de microbiota intestinal proporcionada por essa dieta e sua associação com biomarcadores de DA no líquido cefalorraquidiano (LCR) 22; enquanto o outro verificou a associação da MMKD com biomarcadores de DA no LCR, neuroimagens e desempenho cognitivo 23.

Como resultados, os estudos mostraram que uma elevada adesão à MeDi pode: (a) melhorar o metabolismo de glicose no cérebro 10,11,17, o que está associado a uma maior espessura cortical média e em várias regiões de interesse do cérebro em idosos 18; (b) reduzir a deposição de Aβ 10,13,14,15 e de proteína tau; (c) aumentar capacidade cognitiva 12,17 ou reduzir o risco de baixa cognição 20, principalmente no que tange o desempenho de aprendizado 16; e (d) não alterar significativamente a estrutura cerebral, quando o método de exame utilizado é a ressonância magnética (MRI) 10,11,17. Poucos estudos apresentaram resultados em que a MeDi não influenciou nos parâmetros cognitivos 21 ou no risco de demência 24. Neste último estudo, a dieta DASH também não foi associada com menor risco de demência 24.

Os estudos que trabalharam com a MMKD mostraram que essa dieta modula a microbiota intestinal, o que pode melhorar os biomarcadores de DA no LCR 22, reduzir a glicemia, reduzir a hemoglobina glicada (HbA1C), aumentar a perfusão cerebral, reduzir o conteúdo de proteína tau no LCR e melhorar o desempenho cognitivo 23. Um estudo demonstrou que o estilo de vida mediterrâneo como um todo, mais do que cada item desse estilo isoladamente, pode reduzir o risco de MCI e de baixa cognição 19.

Como resultados secundários, estudos mostraram que a alimentação à base de *junk foods* 12 e carboidratos, especialmente açúcares 18, podem aumentar a deposição de Aβ e reduzir espessura cortical; enquanto a prática de atividade física pode reduzir a deposição de Aβ em pacientes com MCI 13.

**DISCUSSÃO**

Segundo Berti et. al.10, Merril et. al.13, Rainey-Smith et. al.14 e Vassilaki et. al.15, uma maior adesão à MeDi pode reduzir a deposição de Aβ e de proteína tau no cérebro. Desses estudos, Rainey-Smith et. al.14 e Vassilaki et. al.15, juntamente com Staubo et. al.18, apontaram alimentos específicos cujo consumo habitual está diretamente associado à redução de deposição de Aβ no cérebro ou à maior espessura cortical, são eles: frutas, peixes, legumes e vegetais ricos em vitamina A ou betacaroteno. Todos esses alimentos constituem a base da MeDi, juntamente com o azeite de oliva extravirgem, os grãos integrais e o vinho tinto. Na MeDi, observa-se uma elevada proporção de ácidos graxos mono e poli-insaturados (azeite, peixes) e uma ingestão praticamente nula de gorduras *trans*, bem como uma alta ingestão de fibras alimentares (vegetais, grãos integrais) e de substâncias bioativas de efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes (vegetais, azeite, vinho). Esses componentes agem sinergicamente sobre várias vias metabólicas, levando a uma redução do estresse oxidativo e do risco de doenças inflamatórias8.

Merril et. al.13 mostrou que indivíduos com IMC elevado tendem a apresentar maior deposição de Aβ e de proteína tau no cérebro, e podem se beneficiar da MeDi nesse aspecto. Segundo Akter et. al.6, o sobrepeso e a obesidade parecem aumentar o risco de desenvolvimento da DA, por serem fatores de risco independentes para síndrome metabólica e, consequentemente, DM2; além de alterarem a leptina, que atua na regulação da função cerebral. Georgulis et. al.7, em uma revisão de literatura, estimaram uma redução de 12 a 83% no risco de DM2, conforme diferentes níveis de adesão à MeDi. Os autores citam sete estudos clínicos randomizados que mostram forte associação entre a adesão à MeDi e o melhor controle glicêmico, a melhor sensibilidade à insulina e a redução do risco de DM2. O efeito da MeDi foi maior quando comparado aos cuidados usuais na DM2 ou a uma dieta hipolipídica. Esse efeito foi atribuído ao controle do ganho de peso, fator de risco para DM2, principalmente quando a dieta mediterrânea foi combinada com restrição energética e atividade física por mais de seis meses. O estudo clínico randomizado de Salas-Salvadó et. al.9 mostrou que os participantes que adotaram a MeDi apresentaram redução de 30% no risco de desenvolvimento de DM2, além da reversão da síndrome metabólica, com efeitos benéficos em todos os seus critérios diagnósticos.

Segundo Van Gemmert et. al.25, alterações na memória verbal estão presentes logo após diagnóstico de DM 2 e, cinco anos após, há diferenças significativas na memória verbal entre pacientes com DM1 e com DM2, o que pode indicar a influência da resistência insulínica no desenvolvimento de comprometimentos cognitivos. Além disso, a DM2, em conjunto com o estresse oxidativo e a inflamação, pode ocasionar aterosclerose, que pode causar hipoperfusão cerebral, aumentar a presença da ApoE-e4 (isoforma e4 da apolipoproteína E) e inibir a degradação da proteína precursora da Aβ (APP), aumentando a deposição de Aβ neurotóxico. Sabe-se também que esse aumento na formação de espécies reativas de oxigênio na cadeia respiratória induz fosforilação da proteína tau e formação de emaranhados neurofibrilares 2,5,6.

Os estudos de Berti et. al.10, Mosconi et. al.17 e Walters et. al.11 mostraram que uma maior adesão à MeDi pode melhorar não apenas o controle glicêmico como um todo, como também o metabolismo da glicose especificamente no cérebro. Esse resultado pode estar relacionado ao fato de que essa dieta controla a hiperglicemia e, por consequência, a hiperinsulinemia crônica, estado em que a insulina atravessa a barreira hematoencefálica e atua no hipotálamo e no hipocampo, causando resistência neuronal à insulina. A resistência à insulina se correlaciona com a redução de receptores positivos à insulina e ao IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1) em neurônios corticais relacionados à produção de acetilcolina (ACh) e com níveis elevados de mediadores inflamatórios, quadros comuns na DA 2,5,6.

Na presente revisão, observam-se estudos indicando resultados divergentes quanto à melhora do metabolismo de glicose causar ou não alterações estruturais no cérebro. Staubo et. al.18 indica associação com uma maior espessura cortical média e em várias regiões cerebrais de interesse, determinada por MRI; enquanto Berti et. al.10, Mosconi et. al.17 e Walters et. al.11 mostram que praticamente não há alteração na estrutura cerebral, quando o método de exame utilizado é o MRI. Há que se considerar que há diferenças metodológicas entre esses estudos, já que Staubo et. al.18 é um estudo transversal, que visa associar a adesão à MeDi e seus componentes com medidas por MRI de espessura cortical em um determinado momento do tempo; enquanto os demais estudos são longitudinais, que acompanham os participantes ao longo do tempo, tanto de forma prospectiva, como retrospectiva. Há diferenças também com relação ao número de indivíduos e à idade da população considerada: Staubo et. al.18 reúne dados de 672 participantes entre 70 e 89 anos; enquanto os demais apresentam uma média de 86 participantes entre 30 e 60 anos.

Com relação à melhora da capacidade cognitiva em função da adesão à MeDi, Knight et. al.21 não identifica melhora na população avaliada, porém Hill et. al.12 e Mosconi et. al.17 identificam aumento da cognição; Taylor, Mahnken e Sullivan20 identifica redução do risco de baixa cognição; e Karstens et. al.16 identifica melhora cognitiva especificamente no desempenho de aprendizado. Larsson e Wolk24 também não identificam redução do risco de demência, porém, nesse estudo a MeDi utilizada foi modificada, com a inclusão de carne vermelha e alguns alimentos considerados não saudáveis, como as carnes processadas. Valls et. al.26 e Valls et. al.27 identificaram que a MeDi, por apresentar maior consumo de alimentos ricos em antioxidantes, como azeite de oliva (especialmente o extravirgem), café, oleaginosas e vinho, tem associação com a melhora significativa de memória verbal imediata e cognição global. Cao et. al.28, em uma revisão sistemática com metanálise, apresentou resultados de 43 estudos sobre padrões alimentares e risco de demência, e a MeDi, assim como a elevada ingestão de gorduras insaturadas, antioxidantes e vitaminas do complexo B, se mostraram protetoras. Loughrey et. al.29, também em uma revisão sistemática com metanálise, mostrou associação entre a MeDi e a melhora de diversas funções cognitivas, sendo a evidência mais significativa a melhora da cognição global.

Anastasiou et. al.19 mostrou que o estilo de vida mediterrâneo como um todo pode reduzir o risco de MCI e baixa cognição de forma mais intensa do que cada aspecto desse estilo de vida isoladamente. Esse estudo aparentemente é único, pois não foram encontrados outros que avaliassem possíveis associações entre o estilo de vida mediterrâneo e a DA, demência ou MCI. Os estudos de Nagpal et. al.22 e Neth et. al.23, que trabalharam com a MMKD, são bastante recentes e também são únicos. O primeiro, em mostrar que essa dieta modula a microbiota intestinal e que esta altera os biomarcadores de DA no LCR. O segundo, em mostrar que a MMKD reduz a glicemia e a HbA1C, aumenta a perfusão cerebral, diminui a proteína tau no LCR e melhora o desempenho cognitivo.

**CONCLUSÃO**

Dos resultados dessa revisão, conclui-se que uma maior adesão à MeDi, ou um elevado consumo dos alimentos que constituem sua base, está associada ao menor risco de desenvolvimento de DA e de outros comprometimentos cognitivos.

Independente de outros fatores relacionados ao estilo de vida, a maior adesão à MeDi pode reduzir a deposição de Aβ e de proteína tau no cérebro. Um dos mecanismos pelo qual esse efeito ocorre é o controle da resistência à insulina.

Pode-se concluir também que uma maior adesão à MeDi apresenta correlação com a melhora da capacidade cognitiva, já que a maioria dos artigos no assunto apresenta essa conclusão e a literatura a corrobora.

Contudo, a partir dos artigos levantados, não é possível afirmar que a melhora do metabolismo de glicose ocasionada pela MeDi tenha relação com alterações de espessuras corticais determinadas por MRI, já que os estudos sobre esse assunto apresentaram resultados divergentes, com metodologias e populações diferentes.

É necessária a realização de mais estudos clínicos randomizados, com populações maiores e mais homogêneas em relação à idade, acerca dos efeitos da MeDi na prevenção da DA, no seu controle depois de estabelecida, e sobre a estrutura cerebral, de forma a demonstrar se há uma relação de causalidade entre essas variáveis.

**DECLARAÇÃO DE INTERESSE**

Os autores declaram não haver qualquer conflito de interesse, financeiro ou não, direto e/ou indireto, em relação aos resultados desse trabalho.

**REFERÊNCIAS**

1 ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER (ABRAz). O que é Alzheimer, 2019. Disponível em: <https://abraz.org.br/2020/sobre-alzheimer/o-que-e-alzheimer-2/>. Último acesso em 11/11/2020.

2 WINBLAD, B.; AMOUYEL, P.; ANDRIEU, S.; BALLARD, C.; BRAYNE, C.; BRODATY, H. et. al. Defeating Alzheimer’s disease and other dementias: a priority for European science and Society. **Lancet Neurol.** 2016 April; 15:455-532. DOI: https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00062-4.

3 WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Dementia. 2020 Sep 21. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Último acesso em 11/11/2020.

4 BAE, C. S.; SONG, J. The Role of Glucagon-Like Peptide 1 (GLP1) in Type 3 Diabetes: GLP-1 Controls Insulin Resistance, Neuroinflammation and Neurogenesis in the Brain**, Int. J. Mol. Sci.**, 2017 Nov 22; 18:2493-2499. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms18112493.

5 LEE, H. J.; SEO, H. I.; CHA, H. Y.; YANG, Y. J.; KWON, S. H.; YANG, S. J. Diabetes and Alzheimer’s disease: Mechanisms and nutritional aspects. **Clin. Nutr. Res**. 2018 Oct 14; 7(4): 229-240. DOI: https://doi.org/10.7762/cnr.2018.7.4.229.

6 AKTER, K.; LANZA, E. A.; MARTIN, S. A.; MYRONYUK, N.; RUA, M.; RAFFA, R. B. Diabetes mellitus and Alzheimer’s disease: shared pathology and treatment? **British Journal of Clinical Pharmacology**, 2011; 71:3, 365-376. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03830.x.

7 GEORGOULIS, M.; KONTOGIANNI, M. D.; YANNAKOURIS, N. Mediterranean diet and diabetes: Prevention and treatment, **Nutrients**, 2014 April 4; 6:1406-1423. DOI: https://doi.org/10.3390/nu6041406.

8 GUASH-FERRÉ, M.; MERINO, J.; SUN, Q.; FITÓ, M.; SALAS-SALVADÓ, J. Dietary polyphenols, mediterranean diet, prediabetes ant type 2 diabetes: A narrative review of the evidence. **Oxidative Medicine and cellular longevity**, 2017 Aug 13; Article ID 6723931, 16p. DOI: https://doi.org/10.1155/2017/6723931.

9 SALAS-SALVADÓ, J.; GUASH-FERRÉ, M.; LEE, C. H.; ESTRUCH, R.; CLISH, C. B.; ROS, E. Protective effects of the Mediterranean diet on type 2 diabetes and metabolic syndrome, **The Journal of Nutrition**, 2016 March 9; 920S-927S. DOI: https://doi.org/10.3945/jn.115.218487.

10 BERTI, V.; WALTERS, M.; STERLING, J.; QUINN, C. G.; LOGUE, M.; ANDREWS, R. et. al. Mediterranean diet and 3-year Alzheimer brain biomarker changes in middle aged adults. **Neurology**, 2018 May 15; 90(20):e1789-e1798. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005527.

11 WALTERS, M. J.; STERLING, J.; QUINN, C.; GANZER, C.; OSORIO, R. S.; ANDREWS, R. D. et. al. Associations of lifestyle and vascular risk factors with Alzheimer’s brain biomarker changes during middle age: a 3-year longitudinal study in the broader New York City area. **BMJ Open**, 2018 Sep 25; 8:e023664. DOI: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023664.

12 HILL, E.; CLIFTON, P.; GOODWILL, A. M.; DENNERSTEIN, L.; CAMPBELL, S.; SZOEKE, C. Dietary patterns and b-amyloid deposition in aging Australian women. **Alzheimer’s and Dementia**, 2018; 4:535-541. DOI: https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.09.007.

13 MERRIL, D. A.; PRABHA, S.; RAJI, C. A.; EMERSON, N. D.; RUEDA, F.; ERCOLI, L. M. et. al. Modifiable risk factors and brain PET measures of amyloid and tau in non-demented adults with memory complaints. **Am. J. Geriatr. Psychiatry.** 2016 Sep; 24(9): 729-737. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.05.007.

14 RAINEY-SMITH, S. R.; GU, Y.; GARDENER, S. L.; DOECKE, J. D.; VILLEMAGNE, V. L.; BROWN, B. M. et. al. Mediterranean diet adherence and rate of cerebral Ab-amyloid accumulation: data from the Australian imaging, biomarkers and lifestyle study of aging. **Translational Psychiatry**, 2018; 8:238-244. DOI: https://doi.org/10.1038/s41398-018-0293-5.

15 VASSILAKI, M.; AAKRE, J. A.; SYRJANEN, J. A.; MIELKE, M. M.; GEDA, Y. E.; KREMERS, W. K. et. al. Mediterranean diet, its components and amyloid imaging biomarkers. **J. Alzheimers Dis**, 2018; 64(1): 281-290. DOI: https://doi.org/10.3233/JAD-171121.

16 KARSTENS, A. J.; TUSSING-HUMPHREYS, L.; ZHAN, L.; RAJENDRAN, N.; COHEN, J.; DION, C. et. al. Associations of the Mediterranean diet with cognitive and neuroimaging phenotypes of dementia in healthy older adults. **Am. J. Clin. Nutr**. 2019 Jan 24; 109: 361-368. DOI: https://doi.org/10.1093/

ajcn/nqy275.

17 MOSCONI, L.; WALTERS, M.; STERLING, J.; QUINN, C.; MCHUGH, P.; ANDREWS, R. E. et. al. Lifestyle and vascular risk effects on MRI-based biomarkers of Alzheimer’s disease: a cross-sectional study of middle-aged adults from the broader New York City area. **BMJ Open**, 2018; 8:e019362. DOI: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019362.

18 STAUBO, S. C.; AAKRE, J. A.; VEMURI, P.; SYRJANEN, J. A.; MIELKE, M. M.; GEDA, Y. E. et. al. Mediterranean diet, micro- and macronutrients, and MRI measures of cortical thickness. **Alzheimers Dement**, 2017 Feb; 13(2):168-177. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.2359.

19 ANASTASIOU, C. A.; YANNAKOULIA, M.; KONTOGIANNI, M. D.; KOSMIDIS, M. H.; MAMALAKI, E.; DARDIOTIS, E. et. al. Mediterranean lifestyle in relation to cognitive health: Results from the HELIAD study. **Nutrients**, 2018 Oct 20; 10:1557-1569. DOI: https://doi.org/10.3390/nu10101557.

20 TAYLOR, M. K.; MAHNKEN, J. D.; SULLIVAN, D. K.. NHANES 2011-2014 Reveals cognition of US older adults may benefit from better adaptation to the Mediterranean diet. **Nutrients**, 2020 Jun 29; 12:1929-1942. DOI: https://doi.org/10.3390/nu12071929.

21 KNIGHT, A.; BRYAN, J.; WILSON, C.; HODGSON, J. M.; DAVIS, C. R.; MURPHY, K. J. The Mediterranean diet and cognitive function among healthy older adults in a 6-month randomized controlled trial: The Medley study. **Nutrients**, 2016 Sep 20; 8:579-595. https://doi.org/10.3390/nu8090579.

22 NAGPAL, R.; NETH, B.; WANG, S.; CRAFT, S.; YADAV, H. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer’s disease markers in subjects with mild cognitive impairment. **EBioMedicine**, 2019 Aug 30; 47:529-542. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.032.

23 NETH, B. J.; MINTZ, A.; WHITLOW, C.; JUNG, Y.; SAI, K. S.; REGISTER, T. C. et. al. Modified ketogenic diet is associated with improved cerebrospinal fluid biomarker profile, cerebral perfusion, and cerebral ketone body uptake in older adults at risk for Alzheimer’s disease: a pilot study. **Neurobiol. Aging**, 2020 Feb; 86:54-63. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.015.

24 LARSSON, S. C.; WOLK, A. The role of lifestyle factors and sleep duration for late-onset dementia: A cohort study. **Journal of Alzheimer’s Disease**, 2018 Aug 17; 66:579-586. DOI: https://doi.org/10.3233/JAD-180529.

25 VAN GEMMERT, T.; WÖLWER, W.; WEBER, K. S.; HOYER, A.; STRASSBURGER, K.; BOHNAU, N. T. et. al. Cognitive function is impaired in patients with recently diagnosed type 2 diabetes, but not type 1 diabetes. **Journal of Diabetes Research**, 2018; Article ID 1470476, 10 pages. DOI: https://doi.org/10.1155/2018/1470476.

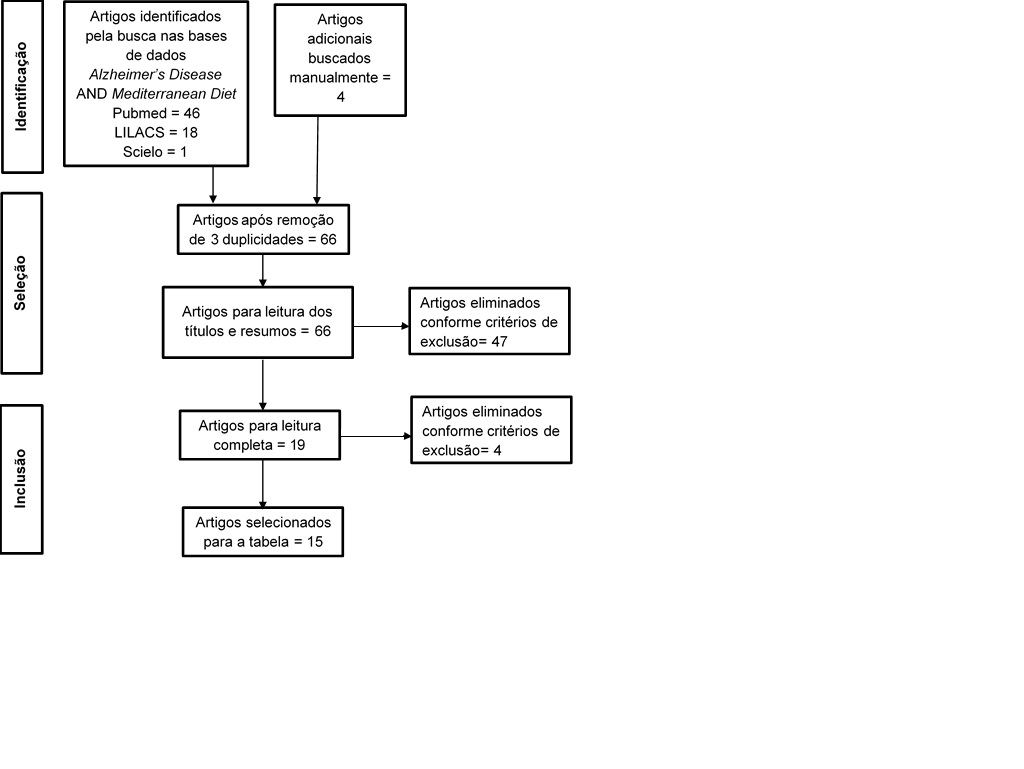
26 VALLS-PEDRET, C.; LAMUELA-RAVENTÓS, R. M.; MEDINA-REMÓN, A.; QUINTANA, M.; CORELLA, D.; PINTÓ, X. et. al. Polyphenol-rich foods in the Mediterranean diet are associated with better cognitive function in elderly subjects at high cardiovascular risk. **Journal of Alzheimer’s Disease**, 2012 Jan 03; 29:773-782. DOI: https://doi.org/10.3233/JAD-2012-111799.

27 VALLS-PEDRET, C.; SALA-VILA, A.; SERRA-MIR, M.; CORELLA, D.; DE LA TORRE, R.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. et. al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial. **JAMA Internal Medicine**, 2015 May 11; 175(7):1094-1103. DOI: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1668.

30 CAO, L.; TAN, L.; WANG, H.; JIANG, T.; ZHU, X.; LU, H. et. al. Dietary patterns and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Mol. Neurobiol**. 2016; 53:6144-6154. DOI: https://doi.org/10.1007/s12035-015-9516-4.

31 LOUGHREY, D. G.; LAVECCHIA, S.; BRENNAN, S.; LAWLOR, B. A.; KELLY, M. E. The impact of the Mediterranean diet on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. **Adv. Nutr.**, 2017; 8:571-86, DOI: https://doi.org/10.3945/an.117.015495.

**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção de artigos acerca da dieta mediterrânea no controle da doença de Alzheimer.



**Quadro 1:** Principais características dos estudos selecionados.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autor principal (ano)** | **Local do estudo** | **População do estudo** | | | **Tipo de estudo** | **Dieta** | **Duração** |
| **n** | **Sexo** | **Idade** |
| BERTI et. al., 2018 | Estados Unidos | 70 | Masculino e Feminino | 30-60 anos | Coorte | MeDi | 3 anos |
| NAGPAL et. al, 2019 | Estados Unidos | 17 | Masculino e Feminino | 64,6+6,4 anos | Clínico randomizado | MMKD | 18 semanas |
| ANASTASIOU et. al, 2018 | Grécia | 1716 | Masculino e Feminino | > 65 anos | Longitudinal | MeDi | 5 anos |
| TAYLOR; MAHNKEN; SULLIVAN, 2020 | Estados Unidos | 3068 | Masculino e Feminino | > 60 anos | Transversal | MeDi | 4 anos no estudo NHANES |
| KNIGHT, et. al, 2016 | Austrália | 137 | Masculino e Feminino | 72,1+5,0 anos | Clínico Randomizado | MeDi | 6 meses (Medley Study) |
| HILL et. al., 2018 | Austrália | 115 | Feminino | 70+2,63 anos | Transversal | HF, MeDi, *junk food* e LF | WHAP |
| KARSTENS et.al., 2019 | Estados Unidos | 82 | Masculino e Feminino | > 60 anos | Transversal | MeDi | - |
| LARSSON; WOLK, 2018 | Suécia | 28775 | Masculino e Feminino | 65-83 anos | Coorte | MeDi e DASH | 12,6 anos (SIMPLER) |
| MERRIL et. al., 2016 | Estados Unidos | 44 | Masculino e Feminino | 62,6 + 10,7 anos | Longitudinal | MeDi | - |
| MOSCONI et. al., 2017 | Estados Unidos | 116 | Masculino e Feminino | 30-60 anos | Coorte | MeDi | 6 anos |
| NETH et. al. 2020 | Estados Unidos | 20 | Masculino e Feminino | 64,3+6,3 | Transversal | MMKD e AHAD | 18 semanas |
| RAINEY-SMITH et. al., 2018 | Austrália | 77 | Masculino e Feminino | > 60 anos | Coorte | MeDi | 36 meses  (AIBL) |
| STAUBO et. al., 2017 | Estados Unidos | 672 | Masculino e Feminino | 70-89 anos | Transversal | MeDi | -  (MCSA) |
| VASSILAKI et. al., 2018 | Estados Unidos | 278 | Masculino e Feminino | > 70 anos | Transversal | MeDi | 3,5 anos (MCSA) |
| WALTERS et. al., 2018 | Estados Unidos | 70 | Masculino e Feminino | 30-60 | Longitudinal | MeDi | 2 – 3,5 anos |

**Quadro 2.** Análise dos efeitos da dieta mediterrânea no controle da doença de Alzheimer

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Autor principal (ano)** | **Objetivo** | **Principais resultados ou resultados observados** |
|
| BERTI et. al., 2018 | Examinar, através de exames de imagem cerebral, os efeitos da maior e da menor adesão à MeDi sobre as alterações de biomarcadores da DA em indivíduos saudáveis, na meia-idade. | - Em comparação com o grupo com maior adesão à MeDi, o grupo com menor adesão apresentou metabolismo de glicose reduzido e maior deposição de Aβ em regiões afetadas pela DA (p <0,001).  - Nenhum efeito estrutural foi observado na ressonância magnética. |
| NAGPAL et. al, 2019 | Examinar como o microbioma intestinal difere entre idosos com comprometimento cognitivo leve e cognitivamente normais; e como a MMKD altera a assinatura do microbioma intestinal e se associa com biomarcadores de DA do LCR. | - O microbioma intestinal pode indicar comprometimento cognitivo leve;  - A MMKD pode modular o microbioma intestinal e metabólitos, o que se associa a melhora dos biomarcadores de DA no LCR. |
| ANASTASIOU et. al, 2018 | Avaliar a influência combinada de fatores que foram incorporados recentemente ao padrão de estilo de vida mediterrâneo (dieta, atividade física, sono, atividades da vida diária) no desempenho cognitivo de adultos mais velhos participantes do estudo HELIAD. | - Um TLI elevado associou-se à redução de 65% do risco de MCI e de 43% do risco de baixa cognição global em indivíduos sem demência.  - Cada fator de estilo de vida foi associado com a performance cognitiva, embora menos do que o TLI. |
| TAYLOR; MAHNKEN; SULLIVAN, 2020 | Relatar a adesão estimada à MeDi na população de adultos mais velhos dos EUA e, secundariamente, avaliar a relação entre a adesão à MeDi e o desempenho cognitivo desses, usando dados combinados da NHANES de 2011–2012 e 2013–2014. | - Comparado ao tercil mais baixo de adesão à MeDi, o tercil mais alto apresentou menor risco de baixo nível cognitivo em três das cinco medidas cognitivas avaliadas (p <0,05 cada).  - A MeDi é diferente da dieta usual de adultos mais velhos nos EUA e é um possível fator de proteção de DA. |
| KNIGHT, et. al, 2016 | Examinar o efeito da MeDi, por seis meses, em aspectos da função cognitiva de uma população idosa saudável e não mediterrânea. | Não houve diferenças médias significativas entre os grupos MeDi e controle em relação aos resultados cognitivos: funcionamento executivo (p=0,33); velocidade de processamento (p=0,15); memória (p=0,50); capacidade visual-espacial (p=0,48); e desempenho cognitivo geral relacionado à idade (p=0,19). |
| HILL et. al., 2018 | Identificar padrões dietéticos e investigar suas associações com a deposição de Ab no envelhecimento de mulheres australianas saudáveis. | - A adesão à *junk food* (rica em gordura e açúcar) foi um indicador significativo de deposição de Ab (p=0,036);  - Observou-se deposição de Ab semelhante entre os outros grupos de dietas (HF, LF e MeDi), no entanto, as mulheres que aderiam à MeDi exibiram pontuações cognitivas mais altas do que todos os outros grupos dietéticos. |
| KARSTENS et.al., 2019 | Examinar diretamente associações transversais  entre a adesão à MeDi e os fenótipos cognitivos e de neuroimagem associados com DA e demência vascular (separadamente) em uma coorte de idosos não dementes e não deprimidos. | - Quando comparado ao grupo de menor adesão à MeDi, o grupo que mais aderiu apresentou melhor desempenho de aprendizado e memória (p=0,01) e maiores volumes do giro dentado do hipocampo (p=0,03).  - A adesão à MeDi não foi associada a melhor processamento de informações (p=0,93), funcionamento executivo (p=0,92) ou hiperintensidade de matéria branca (p=0,90). |
| LARSSON; WOLK, 2018 | Avaliar a associação de fatores de estilo de vida e duração do sono com o risco de demência tardia | - As dietas DASH e MeDi modificadas não foram associadas com risco de demência nessa análise.  - O fumo para os ex-fumantes (HR=1,13 (1,04-1,23)) e para fumantes (1,10 (1,00-1,21)) e o tempo prolongado de sono (dependendo do tempo de diagnóstico, comparando-se os grupos >9h/noite e 7,1-9h/noite, (HR=1,54 (1,27–1,85)) foram associados com risco aumentado de demência. |
| MERRIL et. al., 2016 | Determinar como IMC, atividade física e dieta se relacionam com a deposição global e regional (regiões cerebrais associadas à DA) de Ab e proteína tau, por FDDNP-PET, em adultos e idosos com problemas de memória e não dementes. | - A dieta MeDi está relacionada a menor deposição de Ab, independente do estado cognitivo (p=0,04);  - Indivíduos com MCI e IMC acima do normal apresentaram maior deposição de Ab e proteína tau em comparação com aqueles com IMC normal (p=0,002);  -Maior atividade física foi associada a menor deposição em indivíduos MCI (p=0,004), mas não em indivíduos com comprometimento subjetivo da memória (p=0,9). |
| MOSCONI et. al., 2017 | Investigar os efeitos do estilo de vida e de fatores de risco vasculares para a DA, com base em ressonância magnética, em jovens e adultos de meia-idade assintomáticos. | - A adesão à MeDi e a sensibilidade à insulina foram ambas associadas positivamente com espessura cortical (P≤0,008);  - Nenhuma das outras variáveis de risco vascular e de estilo de vida foram associadas às espessuras cerebrais, mas o foram com a cognição. |
| NETH et. al. 2020 | Estudar os efeitos da MMKD e da dieta controle (AHAD, com baixo teor de gordura) sobre biomarcadores de DA no LCR, neuroimagens, medidas metabólicas periféricas e cognição; em idosos com problemas cognitivos. | - A dieta MMKD melhorou os índices metabólicos (glicose e HbA1C de todos os participantes, p=0,03 e 0,004), aumentou a perfusão cerebral dos pacientes com MCI e a captação de corpos cetônicos cerebrais (p=0,008);  - Houve aumento de Aβ-42 (conforme idade, p=0,04) e diminuição da tau no LCR dos pacientes com MCI;  - O desempenho da memória melhorou após ambas as dietas. |
| RAINEY-SMITH et. al., 2018 | Avaliar a relação entre adesão à MeDi e seus componentes e a deposição de Aβ cerebral, por PiB-PET) em participantes cognitivamente  saudáveis que foram categorizados como "acumuladores Aβs". | - O aumento da adesão à MeDi foi associado à diminuição do SUVR (p=0,0070), o que resultaria em uma redução de 20% a.a. no acúmulo de β- amiloide;  - Os componentes individuais da MeDi que contribuíram mais fortemente para a redução do SUVR foram idade (p = 0,0083), alelo APOE ε4 (p = 0,0095) e alta ingestão de frutas (p = 0,00085). |
| STAUBO et. al., 2017 | Investigar a associação entre a adesão à MeDi e seus componentes com medidas por MRI de espessura cortical em participantes cognitivamente normais. | - A maior adesão à MeDi foi associada com maior espessura cortical média (p=0,01); nos lobos frontal (p=0,008), parietal (p=0,04) e occipital (p=0,03); e em várias regiões de interesse (p=0,005 – 0,03);  - O maior consumo de legumes e peixes foi associado com maior espessura cortical;  - O maior consumo de carboidratos (p=0,006) e açúcares (p=0,005) foi associado com menor espessura cortical entorrinal. |
| VASSILAKI et. al., 2018 | Examinar as associações transversais da MeDi e seus componentes com as medidas de deposição de Aβ (Aβ) por PiB-PET. | A maior adesão à MeDi (p=0,012), a maior ingestão de vegetais (p=0,002) e a maior ingestão de vitamina A (p=0,003) ou β-caroteno (p=0,005) de fontes alimentares e o consumo moderado de álcool (p=0,03) foram associados com menor SUVR. |
| WALTERS et. al., 2018 | Investigar as associações entre estilo de vida (dieta, atividade física e intelectual) e fatores de risco vascular e mudanças em biomarcadores da DA (deposição de Ab, metabolismo da glicose e neurodegeneração) e na cognição global de participantes assintomáticos de meia-idade. | - A dieta influenciou no metabolismo da glicose, mas não alterou a espessura amiloide ou cortical;  - A menor adesão à MeDi foi associada a taxas mais rápidas do declínio de FDG no córtex cingulado posterior (p≤0,05);  - Nenhuma das outras variáveis ​​de estilo de vida ou medidas de risco vascular mostraram associações com alterações de biomarcadores de AD ou com a cognição. |

Siglas e abreviaturas: a.a – ao ano; Aβ – β-amiloide; AHAD – *American Heart Association Diet*; AIBL - *Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing*; APOEe4 – Variante e4 da apolipoproteína E; DA – Doença de Alzheimer; DASH - *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (Abordagens Dietéticas para Parar a Hipertensão); DCV – Doença cardiovascular; EUA – Estado Unidos da América; FDDNP-PET - *2-(1-(6-[(2-[F-18]fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl)ethylidene)malononitrile (FDDNP) – Positron Emission Tomography (PET);* FDG – *Fluoro-deoxy-glucose –* Metabolismo de glicose; HbA1C –hemoglobina glicada; HELIAD - *Hellenic Longitudinal Investigation in Aging and Diet*; HF – *High Fat;* IMC – Índice de Massa Corporal; LCR – Líquido Cefalorraquidiano; LF – *Low Fat;* MCI – *Mild Cognitive Impairment* (Comprometimento Cognitivo Leve); MCSA - *Mayo Clinic Study of Aging;* MeDi – *Mediterranean Diet* (Dieta Mediterrânea); MMKD – *Mediterranean Modified Ketogenic Diet* (Dieta Mediterrânea Cetogênica Modificada); MRI – *Magnetic Ressonance Imaging;* NHANES - *National Health and Nutrition Examination Survey;* PiB-PET - Tomografia por emissão de pósitrons do Composto B Pittsburgh;SIMPLER - *Swedish Infrastructure for Medical Population-based Life-course Environmental Research;* SUVR - Standardised uptake value ratio - Razão formada a partir da média ponderada do número de voxels nas regiões parietal, temporal, anterior, pré-frontal, orbitofrontal e cingulado posterior e pré-cuneiforme normalizadas; TLI – *Total Lifestyle Index* (Índice Total de Estilo de Vida - que inclui adesão à MeDi, atividade física, qualidade do sono e atividades da vida diária); WHAP – *Women’s Health Ageing Project*