

NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO NA PREVENÇÃO E TERAPÊUTICA DA DEMÊNCIA

DIET AND NUTRITION IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF DEMENTIA

A.R.
ARTIGO DE REVISÃO

¹ Nutricionista

Sofia Alves Cardoso¹; Isabel Paiva^{2*}

² Unidade de Recursos Assistenciais Partilhados do ACES Porto Oriental, Rua do Vale Formoso, n.º 466, 4200-510 Porto, Portugal

*Endereço para correspondência:

Isabel Paiva
Rua Barão Nova Sintra, n.º 244,
4300-365 Porto, Portugal
ialexspaiva@gmail.com

Histórico do artigo:

Recebido a 21 de março de 2017
Aceite a 30 de novembro de 2017

RESUMO

Atualmente, a demência é uma epidemia global com grande impacto social, económico e na saúde, sendo urgente aumentar o conhecimento sobre a sua prevenção e tratamento. Diversos macro e micronutrientes, alimentos e padrões alimentares têm sido estudados como potenciais fatores de risco e de proteção, e agentes no tratamento. Para além da potencial modulação dos fatores de risco vascular, os fatores nutricionais poderão ter uma ação direta na patogénese. Embora ainda não haja evidência consistente e definitiva de ensaios controlados randomizados sobre o efeito dos fatores nutricionais na demência, vários trabalhos sugerem que estratégias nutricionais podem ser custo-efetivas, seguras e fáceis de implementar. Desta forma, é necessário realizar mais investigação para esclarecer o papel da nutrição e alimentação e estabelecer recomendações preventivas e terapêuticas na demência.

PALAVRAS-CHAVE

Alimentação, Demência, Demência Vascular, Doença de Alzheimer, Nutrição, Prevenção, Tratamento

ABSTRACT

Currently, dementia is a global epidemic with great impact at social, economic and health levels. Thus, it is urgent to improve knowledge about prevention and treatment. Various macro- and micronutrients, specific foods and food patterns have been studied as potential risk and protection factors and treatment agents. Besides potential modulation of vascular risk factors, nutritional factors may have a direct action in pathogenesis. Albeit there is still no consistent and definitive evidence from randomized controlled studies about the role of nutritional factors in dementia, studies suggest nutritional strategies may be cost-effective, safe and easy to implement. Therefore, the role of nutrition and diet needs to be further investigated to clarify their role and to draw preventive and therapeutic recommendations.

KEYWORDS

Diet, Dementia, Vascular Dementia, Alzheimer's Disease, Nutrition, Prevention, Treatment

INTRODUÇÃO

A demência é uma síndrome que pode ser definida como uma deterioração adquirida das capacidades cognitivas, que compromete a performance das atividades de vida diária (1). A maioria dos casos é de natureza crónica e progressiva e surge após os 65 anos de idade (2, 3).

Os tipos de demência mais comuns são a Doença de Alzheimer (DA) e a Demência Vascular, podendo ser coexistentes (4). Os marcadores neuropatológicos da DA são os novos neurofibrilares e as placas neuríticas resultantes de agregados de proteína beta-amiloide (Aβ), que levam à morte neuronal (5). A Demência Vascular deve-se à insuficiência cerebrovascular (6).

Atualmente, a prevalência mundial é de 47 milhões de pessoas e deverá triplicar até 2050, sendo considerada uma epidemia global (7). Em 2012 a demência afetava 1,7% da população portuguesa (8). O presente cenário tem impacto a nível social, económico e da saúde, acarretando custos que tenderão a agravar-se (9).

O atual tratamento farmacológico da demência é sintomático (10) e apesar de as causas exatas não estarem esclarecidas, sabe-se que fatores genéticos e ambientais intervêm na etiologia e evolução (5, 6).

Para fazer face a este desafio de saúde pública, é urgente ampliar o conhecimento sobre os fatores ambientais influentes e estratégias preventivas (5, 6). Fatores de risco modificáveis que englobam os estilos de vida, como a alimentação e a atividade física, e fatores de risco vascular têm sido alvo de investigação (6). A prevenção deve focar-se na modulação destes fatores, nomeadamente nos de risco vascular (6, 11).

Diversos estudos sugerem que os fatores nutricionais, incluindo micro e macronutrientes, alimentos, bebidas e padrões alimentares, podem modificar o risco e atrasar a ocorrência de demência (12-14). Por outro lado, também têm sido estudados no âmbito do tratamento, quer no atraso da progressão da demência, de declínio e de comprometimento cognitivo, quer na melhoria da função

cognitiva e dos sintomas (15-17). O presente artigo pretende analisar o papel da nutrição e alimentação na prevenção e na terapêutica da demência, através da revisão da literatura existente, focando os principais fatores nutricionais investigados e os possíveis mecanismos subjacentes.

Fatores de risco vascular

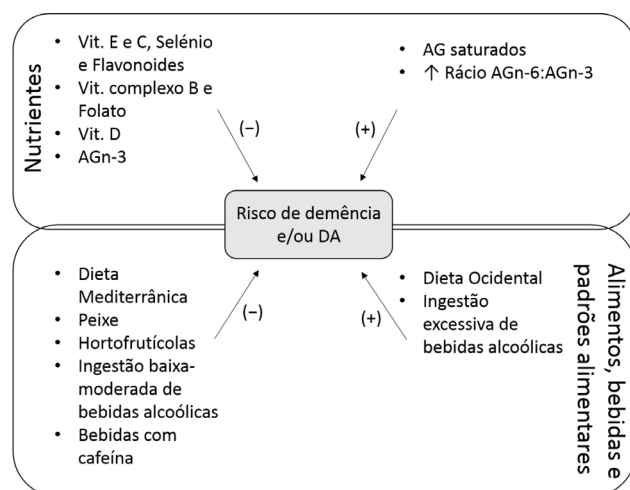
Os fatores de risco vascular incluem lesões cerebrovasculares, doenças cardiovasculares (CV), diabetes *Mellitus* tipo 2, hipercolesterolemia e hipertensão arterial na meia-idade (16, 17). Em geral, a presença destes fatores duplica o risco de desenvolver demência (16). Alguns autores incluem ainda a hiperhomocisteinemia e a obesidade na meia-idade (16-18). A definição de “meia-idade” dos estudos é variável, mas a maioria refere idades entre os 35 e os 65 anos. Os fatores poderão interagir entre si e com aspetos genéticos (nomeadamente o alelo para a apolipoproteína-E ε4), aumentando o risco de demência (16). Os mecanismos subjacentes ainda são desconhecidos, mas poderão iniciar-se décadas antes da manifestação clínica (16, 19). A obesidade poderá aumentar o risco devido ao perfil inflamatório da adiposidade e ao maior risco de comorbilidades como a hipertensão arterial (16, 17). A sua possível influência é complexa e carece de mais estudos (17).

Papel da Nutrição e Alimentação

Os fatores protetores de doenças CV, como hábitos alimentares adequados, poderão estar associados a um menor risco de desenvolver DA e outras demências (20, 21). Por outro lado, sugere-se que vários nutrientes e alimentos possam agir de uma forma mais direta, interferindo na capacidade de regeneração celular e nas vias patogénicas da demência (16, 22). A sinergia entre vários nutrientes presentes nos alimentos poderá ser importante para se verificar um efeito protetor (17). Para além de nutrientes, o efeito do consumo de alguns alimentos, bebidas e outros compostos também tem sido estudado (16). Desta forma, discutir-se-ão primeiro os nutrientes mais investigados, em segundo, alimentos, bebidas e outros compostos e, em terceiro, a sua combinação através de padrões alimentares. Por último, abordam-se formulações nutricionais que estão a ser alvo de pesquisa no tratamento da demência. A Figura 1 sumaria os potenciais fatores nutricionais protetores e de risco de demência e/ou DA, abordados com maior ênfase no presente artigo.

Figura 1

Potenciais fatores nutricionais protetores e de risco de demência e/ou DA



AG: Ácidos gordos
AGn-3: Ácidos gordos ómega 3
AGn-6: Ácidos gordos ómega 6

DA: Doença de Alzheimer
Vit: Vitamina

Antioxidantes

As vitaminas E e C, o selénio e os flavonoides protegem de danos oxidativos que podem surgir como causa e/ou consequência da demência (17, 23). Vários estudos mostram que estes fatores são potencialmente protetores na incidência de demência e que a sua obtenção na alimentação poderá ser preferível à suplementação (21, 24). Apesar de não haver evidência de que a toma de vitamina E (alfa-tocoferol) melhore função cognitiva na DA, um estudo apresentou um atraso do declínio funcional (25).

Vitaminas do complexo B e Folato

A maioria das vitaminas do complexo B e o folato têm demonstrado associação com a saúde neuronal, intervindo nas suas vias metabólicas (17). Adicionalmente, o défice destas vitaminas pode levar ao aumento da homocisteína plasmática. Diversos trabalhos mostram uma associação entre a ingestão de vitaminas do complexo B e um menor risco de demência; e que altos níveis de homocisteína e baixos níveis de vitamina B12 se associam a um maior risco de DA (17, 26). Tal como para os antioxidantes, o seu papel no tratamento tem sido pouco estudado e com resultados conflituosos (15, 27). Uma meta-análise verificou efeitos moderados da suplementação de vitaminas do complexo B na melhoria da memória em casos de comprometimento cognitivo, mas não de DA (28). A sua toma foi ainda associada a uma redução da homocisteína (29). A suplementação em ácido fólico (com ou sem vitamina B12) não estabilizou nem atrasou o declínio em doentes com DA (28). Não obstante, mais estudos são necessários nesta área (28).

Vitamina D

A vitamina D pode ser importante na proteção de doenças CV e na neuroproteção (30). Baixos níveis ou défice de vitamina D têm sido associados a doenças cerebrovasculares e a um maior risco de demência (31). Os mecanismos subjacentes podem envolver as vias da proteína Aβ, vasculares, metabólicas, anti-inflamatórias e antioxidantes (32). O défice desta vitamina é comum e pode agravar a DA, sendo importante garantir níveis adequados (6).

Ácidos Gordos

Os ácidos gordos ómega 3 (AGn-3) diminuem os níveis de colesterol sérico e inflamação sistémica e inibem a agregação plaquetária (26), e podem estar envolvidos nas vias vasculares, inflamatórias e amiloides da DA e da Demência Vascular (17). Diversos estudos observacionais sugerem um papel protetor dos AGn-3 na prevenção da demência. Suplementos de óleo de peixe, ácido docosahexaenóico (DHA) e ácido eicosapentaenóico (EPA) têm sido investigados, mas ainda não é claro qual a melhor fonte ou combinação (16, 17, 26). Relativamente ao tratamento, apesar de algumas intervenções com suplementos terem verificado melhorias cognitivas em doentes com DA ou declínio cognitivo, comparando com o placebo (26), uma revisão não encontrou efeito benéfico em indivíduos com DA ligeira ou moderada (33). Quanto aos AG saturados, existe uma associação positiva entre a sua ingestão e o risco de demência e de DA (34, 35). Num estudo, indivíduos com um rácio superior entre a ingestão de AG polinsaturados e AG saturados, apresentaram uma redução de 70% no risco de desenvolver DA (34). No entanto, um rácio superior de AGn-6:AGn-3 associa-se a um maior risco de demência (36).

Peixe

Alguns estudos revelam uma associação entre o consumo de peixes gordos e de óleo de peixe e um menor risco de demência e/ou DA (26). Huang et al (2005) verificaram que uma ingestão de peixe gordo

superior a 2 vezes/semana estava associada a uma redução de risco de demência e de DA em 28% e em 41%, respetivamente, comparando com ingestão inferior a 1 vez/mês (37). Enquanto os estilos de vida saudáveis e a escolaridade são possíveis confundidores desta associação, a presença do alelo da apolipoproteína-E $\epsilon 4$ e uma ingestão elevada de AGn-6 podem contribuir para a ausência da associação (17, 26).

Hortofrutícolas

O consumo de hortofrutícolas tem sido associado a um menor risco de demência e DA, e o consumo de horticolas tem sido associado a um abrandamento do declínio cognitivo (32, 38).

Bebidas com cafeína (café e chá)

Os potenciais efeitos protetores de bebidas com cafeína, especialmente café, também têm sido investigados (16, 32, 39). Uma meta-análise indicou um possível efeito protetor da ingestão de cafeína, através de café e/ou chá, na demência, DA ou no declínio cognitivo (39). A cafeína poderá intervir na neurodegeneração através da diminuição da produção de proteína A β , do poder anti-inflamatório e antioxidante e da antagonização do recetor A2 da adenosina (40).

Bebidas alcoólicas

A ingestão baixa a moderada de bebidas alcoólicas, sobretudo de vinho, tem sido indicada como protetora do declínio cognitivo e de demência, em alguns trabalhos, mas a sua interpretação deve ser cautelosa (16, 41, 42). Embora seja difícil estabelecer uma dose que conduza a estes benefícios (43), sugere-se uma curva em U ou em J para representar a relação entre a quantidade ingerida e o risco de demência (5, 6). O mecanismo ainda é desconhecido, mas verifica-se que a ingestão moderada auxilia a reduzir o risco de eventos CV e poderá estimular a acetilcolina no hipocampo (6, 44). Os efeitos do vinho tinto na redução do risco de DA poderão dever-se ao etanol e/ou aos polifenóis, que diminuem a formação de placa neurítica e protegem contra a neurotoxicidade da proteína A β (32, 43). Inversamente, a ingestão excessiva de bebidas alcoólicas é prejudicial à saúde, aumentando o risco de demência (16, 45). A sua recomendação a abstémios não tem justificação científica e indivíduos que possuem o hábito de consumir estas bebidas, não devem ultrapassar os limites da ingestão moderada (mulheres: 1 porção/dia e homens: 2 porções/dia) (46). Devido aos seus riscos devem realizar-se mais estudos (41).

Compostos naturais e outros alimentos

A huperzina A e a Ginkgo biloba têm demonstrado resultados positivos em alguns estudos em animais e/ou humanos na prevenção ou progressão da demência e melhorias cognitivas (16, 47). Uma meta-análise concluiu que a toma de 240 mg/dia de extrato de Ginkgo biloba estabilizou ou abrandou o declínio na cognição e no comportamento, em casos de comprometimento cognitivo e de demência (48). Para desenvolver recomendações, é necessário obter evidência consistente de benefícios e segurança assim como acautelar interações com fármacos (16, 26, 49).

Padrões alimentares

Diversos trabalhos têm investigado o efeito de padrões alimentares no declínio cognitivo e demência (17, 22). Como possíveis protetores, destacam-se a Dieta Mediterrânica (DiMe) (22) e a dieta MIND (*Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay*), uma combinação da DiMe e da DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) (50). Estudos epidemiológicos mostram evidência moderada relativa a uma associação entre a adesão à DiMe e um menor risco de demência, assim como a uma potencial diminuição

do risco de progressão de síndromes pré-demenciais (17, 51). Uma revisão sistemática de 2013 verificou que em nove dos doze estudos, uma maior adesão à DiMe se associou a uma melhor função cognitiva, menor taxa de declínio cognitivo e um risco reduzido de DA (52). Um estudo experimental testou esta associação, comparando o efeito da intervenção da DiMe suplementada com azeite virgem extra ou oleaginosas, com uma dieta controlo baixa em gordura. Após 6,5 anos, os grupos de intervenção possuíam melhor função cognitiva que o grupo de controlo (53), resultados semelhantes a outra investigação similar (54). Os benefícios da DiMe têm sido atribuídos aos alimentos e aos micro e macronutrientes característicos, em particular aos AG poli- e monoinsaturados (predominantes no azeite) (51, 55). A redução do risco de doenças CV, o aumento de neurotrofinas e/ou ações anti-inflamatórias, poderão explicar os seus efeitos benéficos (17).

A dieta ocidental, caracterizada por uma elevada ingestão de AG saturados, colesterol e açúcares refinados e uma reduzida ingestão de AG polinsaturados, foi associada a um maior risco de demência e de declínio cognitivo (16, 26).

Formulações nutricionais na progressão da demência

Sob investigação existem algumas formulações de nutrientes com objetivo de melhorar sintomas da DA e cuja toma deve supervisionada medicamente (*medical foods*) (16, 26, 56). Um dos suplementos é Fortasyn Connect,[®] composto por substratos e nutrientes antioxidantes com ação na integridade neuronal, incluindo uridina monofosfato, colina, EPA, DHA, fosfolípidos, vitaminas C, E, B6 e B12, selénio e ácido fólico (57). Em alguns estudos, indivíduos em fases precoces de DA, apresentaram melhorias no metabolismo fosfolipídico (58) e nos testes de memória após a sua toma (59, 60), o que não se verificou em fases mais avançadas (61). Porém, o estabelecimento da sua eficácia e de recomendações só será possível com a realização de mais estudos, particularmente estudos independentes (58, 62).

ANÁLISE CRÍTICA E CONCLUSÕES

Vários estudos, sobretudo epidemiológicos, mostram um papel promissor da nutrição e alimentação na demência, apesar de haver resultados discrepantes (26). À exceção da DiMe, ainda não há evidência consistente e clara de um papel protetor dos fatores nutricionais aqui abordados, sendo necessário mais investigação (17, 63). Embora ainda não existam ensaios controlados randomizados que confirmem definitivamente o papel dos nutrientes e dos alimentos, é necessário atender à dificuldade da sua execução e adequação neste âmbito (63). As limitações metodológicas e o reduzido número de investigações contribuem para o desafio de estabelecer recomendações e estratégias preventivas (63). Não obstante, determinados autores advogam que podem ser feitas recomendações nutricionais e alimentares cautelosas, nomeadamente as que diminuem o risco CV, como a adesão à DiMe, pois parecem não acarretar efeitos adversos (26, 64, 65).

Como forma de reduzir o risco de demência, pode recomendar-se o tratamento/controlo dos fatores de risco vascular (17).

Os défices nutricionais devem ser tratados, sugerindo-se que intervenção nutricional na demência seja particularmente benéfica nestes casos (17, 64). Atualmente, em idosos, existe uma elevada prevalência de patologias que são fatores de risco vascular, como a hipertensão arterial (17, 66, 67). Neste grupo etário também é alta a prevalência dos défices de vitaminas do complexo B, vitamina D e antioxidantes (17, 66, 67). Dado o seu possível papel na demência, torna-se ainda mais pertinente assegurar um bom estado nutricional da população, prevenindo estados de défice e excesso (17, 26, 68).

Para a prevenção da demência, será igualmente importante sensibilizar

a população e profissionais de saúde acerca da síndrome, fatores de risco e possíveis estratégias preventivas (68).

Desta forma, é plausível que o nutricionista possa desempenhar um papel na prevenção da demência através da intervenção no controlo, tratamento e prevenção dos fatores de risco vascular, ao longo da vida, nomeadamente a nível dos Cuidados de Saúde Primários.

As modificações nutricionais podem ser medidas-custo efetivas, fáceis de implementar e geralmente seguras, na prevenção e terapêutica da demência, e é pertinente que continuem a ser alvo de investigação, nomeadamente em ensaios de controlo randomizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seeley WQ, Miller LB. Alzheimer's Disease and other Dementias. In: L. Hauser S, editor. *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2013. p. 310-33.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*. 4th ed. Washington D.C.: American Psychiatric Association; 1994. p. 886.
3. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. *World Alzheimer Report 2014. Dementia and Risk Reduction. An analysis of protective and modifiable factors*. Executive summary. London: Alzheimer's Disease International, 2014.
4. Fratiglioni L, De Ronchi D, Aguero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging*. 1999;15(5):365-75.
5. Solfrizzi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Santamato A, Ranieri M, et al. Lifestyle-related factors in predementia and dementia syndromes. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(1):133-58.
6. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. *World Alzheimer Report 2014. Dementia and Risk Reduction. An analysis of protective and modifiable factors*. London: Alzheimer's Disease International, 2014.
7. Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou M. *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, 2016.
8. Alzheimer Europe. 2013: The prevalence of dementia in Europe [Internet]. Alzheimer Europe; 2014 [updated 2016 March 12 cited 2016 July 20]. Available from: <http://www.alzheimer-europe.org/Policy-in-Practice2/Country-comparisons/2013-The-prevalence-of-dementia-in-Europe/Portugal>.
9. World Health Organization. *The epidemiology and impact of Dementia - Current State and Future Trends*. Thematic Brief. 2015.
10. Press D, Alexander M. *Treatment of dementia* [Internet]. UpToDate; 2014 [updated 2017 March 14 cited 2017 October 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-dementia>.
11. Patterson C, Feightner J, Garcia A, MacKnight C. General risk factors for dementia: a systematic evidence review. *Alzheimers Dement*. 2007;3(4):341-7.
12. Solfrizzi V, Panza F, Capurso A. The role of diet in cognitive decline. *J Neural Transm*. 2003;110(1):95-110.
13. Coppede F, Bosco P, Fuso A, Troen AM. Nutrition and Dementia. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2012;2012.
14. Canevelli M, Lucchini F, Quarata F, Bruno G, Cesari M. Nutrition and Dementia: Evidence for Preventive Approaches? *Nutrients*. 2016;8(3).
15. World Health Organization, Mental health Gap Action Programme (mhGAP). *Nutritional interventions for people with dementia or cognitive impairment*. News 2015. 2015:1-33.
16. Martin C, Preedy V. *Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline*. London: Academic Press; 2015. p.1260.
17. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. *Nutrition and dementia. A review of available research*. London: Alzheimer's Disease International, 2014.
18. Albanese E, Launer LJ, Egger M, Prince MJ, Giannakopoulos P, Wolters FJ, et al. Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimers Dement*. 2017;8:165-78.
19. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017.
20. Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2014;10(2):e47-92.
21. Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, et al. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(5):677-708.
22. Cao L, Tan L, Wang HF, Jiang T, Zhu XC, Lu H, et al. Dietary Patterns and Risk of Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Mol Neurobiol*. 2016;53(9):6144-54.
23. Morris MC. The role of nutrition in Alzheimer's disease: epidemiological evidence. *Eur J Neurol*. 2009;16 Suppl 1:1-7.
24. Li FJ, Shen L, Ji HF. Dietary intakes of vitamin E, vitamin C, and beta-carotene and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2012;31(2):253-8.
25. Farina N, Llewellyn D, Isaac M, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD002854.
26. Swaminathan A, Jicha GA. Nutrition and prevention of Alzheimer's dementia. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:282.
27. Mecocci P, Polidori MC. Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(5):631-8.
28. Li MM, Yu JT, Wang HF, Jiang T, Wang J, Meng XF, et al. Efficacy of vitamins B supplementation on mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res*. 2014;11(9):844-52.
29. Agnew-Blais JC, Wassertheil-Smoller S, Kang JH, Hogan PE, Coker LH, Snetselaar LG, et al. Folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 intake and mild cognitive impairment and probable dementia in the Women's Health Initiative Memory Study. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(2):231-41.
30. Grant WB. Does vitamin D reduce the risk of dementia? *J Alzheimers Dis*. 2009;17(1):151-9.
31. Annweiler C. Vitamin D in dementia prevention. *Ann NY Acad Sci*. 2016;1367(1):57-63.
32. Hu N, Yu JT, Tan L, Wang YL, Sun L, Tan L. Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*. 2013;2013:12.
33. Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD009002.
34. Morris MC, Tangney CC. Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiol Aging*. 2014;35 Suppl 2:S59-64.
35. Barnard ND, Bunner AE, Agarwal U. Saturated and trans fats and dementia: a systematic review. *Neurobiol Aging*. 2014;35 Suppl 2:S65-73.
36. Loefer M, Walach H. The omega-6/omega-3 ratio and dementia or cognitive decline: a systematic review on human studies and biological evidence. *Nutr Gerontol Geriatr*. 2013;32(1):1-23.
37. Huang TL, Zandi PP, Tucker KL, Fitzpatrick AL, Kuller LH, Fried LP, et al. Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon4. *Neurology*. 2005;65(9):1409-14.
38. Loefer M, Walach H. Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: a systematic review of cohort studies. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(7):626-30.
39. Santos C, Costa J, Santos J, Vaz-Carneiro A, Lunet N. Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2010;20 Suppl 1:S187-204.
40. Arendash GW, Mori T, Cao C, Mamcarz M, Runfeldt M, Dickson A, et al. Caffeine reverses cognitive impairment and decreases brain amyloid-beta levels in aged Alzheimer's disease mice. *J Alzheimers Dis*. 2009;17(3):661-80.
41. Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(7):542-55.
42. Xu W, Wang H, Wan Y, Tan C, Li J, Tan L, et al. Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(1):31-42.
43. Panza F, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Frisardi V, Lorusso M, et al. Alcohol drinking, cognitive functions in older age, predementia, and dementia syndromes. *J Alzheimers Dis*. 2009;17(1):7-31.

44. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014;14:643.
45. Tyas L. Alcohol Use and the Risk of Developing Alzheimer's Disease. *Alcohol Res Health*. 2001;25:299-306.
46. Correia A, Filipe J, Santos A, Graça P. Nutrição e Doença de Alzheimer. Saudável. Correia A, Filipe J, Santos A, Graça P. Nutrição e Doença de Alzheimer. Lisboa: Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável, Direção-Geral da Saúde; 2015, p. 78.
47. Xing S, Zhu C, Zhang R, An L. Huperzine A in the Treatment of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia: A Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014.
48. Tan MS, Yu JT, Tan CC, Wang HF, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(2):589-603.
49. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, Vauth C, Willich SN. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*. 2010;10:14.
50. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015;11(9):1007-14.
51. Solfrizzi V, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, D'Onofrio G, et al. Mediterranean diet in predementia and dementia syndromes. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(5):520-42.
52. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC, et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology*. 2013;24(4):479-89.
53. Martinez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvado J, San Julian B, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(12):1318-25.
54. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martinez-Gonzalez MA, et al. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(7):1094-103.
55. Panza F, Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, et al. Mediterranean diet and cognitive decline. *Public Health Nutr*. 2004;7(7):959-63.
56. Alzheimer's Association Medical and Scientific Advisory Council. Medical Foods. 2015:2.
57. Alzheimer's Australia. Souvenaid. A Dietary Treatment For Mild Alzheimer's Disease. *Dementia Q&A23*. 2013:3.
58. Rijpmma A, van der Graaf M, Lansbergen MM, Meulenbroek O, Cetinyurek-Yavuz A, Sijben JW, et al. The medical food Souvenaid affects brain phospholipid metabolism in mild Alzheimer's disease: results from a randomized controlled trial. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):51.
59. Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, Wurtman RJ, Wilkinson D, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement*. 2010;6(1):1-10.e1.
60. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CA, Bongers A, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2012;31(1):225-36.
61. Shah RC, Kamphuis PJ, Leurgans S, Swinkels SH, Sadowsky CH, Bongers A, et al. The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5(6):59.
62. Shea TB, Remington R. Nutritional supplementation for Alzheimer's disease? *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(2):141-7.
63. Gillette-Guyonnet S, Secher M, Vellas B. Nutrition and neurodegeneration: epidemiological evidence and challenges for future research. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):738-55.
64. Alzheimer's Australia, Dementia Collaborative Research Center. Dementia Risk Reduction: A Practical Guide for General Practitioners. An Australian Government Initiative. 2nd ed: Alzheimer's Australia; 2010. p. 38.
65. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015;11(6):718-26.
66. Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Andrieu S, Barberger Gateau P, Berr C, Bonnefoy M, et al. IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. *J Nutr Health Aging*. 2007;11(2):132-52.
67. Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D- importância da avaliação laboratorial. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2013;8(1):32-9.
68. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dementia, disability and frailty in later life – mid-life approaches to delay or prevent onset (NG16). NICE guideline. 2015:62.