

O Impacto da Dieta Mediterrânica na Saúde Mental e Envelhecimento Saudável: Uma Revisão Narrativa The Impact of the Mediterranean Diet on Mental Health and Healthy Aging: A Narrative Review

Maria Victoria Galvão dos Santos

ORIENTADO POR: Mestre Vera Mónica de Jesus Almeida

COORIENTADO POR: Prof. Doutor Rui Valdiviesso de Miranda Santa

REVISÃO TEMÁTICA

1.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2025



Resumo

A esperança média de vida tem aumentado globalmente, impulsionada pelos avanços na medicina e pelas políticas públicas. No entanto, esse crescimento não tem sido acompanhado por um aumento proporcional nos anos de vida saudável. O envelhecimento tem estado associado a transtornos mentais, como demência, depressão e ansiedade, que afetam significativamente o humor, o pensamento e o comportamento, impactando a qualidade de vida e comprometendo a autonomia das pessoas idosas. A Dieta Mediterrânica (DM), composta por alimentos de origem vegetal, azeite virgem extra, peixe, frutos oleaginosos e cereais integrais, tem sido associada à redução do risco de diversas doenças, sendo considerada uma das dietas mais saudáveis do mundo. O objetivo desta revisão narrativa foi analisar o impacto da adesão à DM na saúde mental e no envelhecimento saudável, com foco nos transtornos mentais mais prevalentes entre as pessoas idosas. Realizou-se uma revisão bibliográfica nas bases de dados *PubMed* e *Scopus*, entre outubro de 2024 e janeiro de 2025. No total, 84 referências foram incluídas na análise. Os resultados sugerem que a DM está associada à diminuição do declínio cognitivo e pode atuar como fator protetor contra transtornos mentais. No entanto, os achados não são consistentes, e nenhuma relação causal foi estabelecida. A escassez de ensaios clínicos randomizados de alta qualidade fundamenta a necessidade de mais investigações, tendo em vista o potencial da DM na prevenção ou minimização dos transtornos mentais.

Palavras-Chave: “Dieta Mediterrânica”, “Envelhecimento Saudável”, “Saúde Mental OU Transtornos Mentais”, Revisão

Abstract

Life expectancy has increased globally, driven by advances in medicine and public policies. However, this growth has not been accompanied by a proportional increase in healthy life years. Aging has been associated with mental disorders, such as dementia, depression, and anxiety, which significantly affect mood, thinking, and behavior, impacting quality of life and compromising the autonomy of older adults. The Mediterranean Diet, composed of plant-based foods, extra virgin olive oil, fish, nuts, and whole grains, has been associated with a reduced risk of several diseases, and is considered one of the healthiest diets in the world. The objective of this narrative review was to analyze the impact of adherence to the Mediterranean Diet on mental health and healthy aging, focusing on the most prevalent mental disorders among older adults. A literature review was conducted in the PubMed and Scopus databases between October 2024 and January 2025. In total, 84 references were included in the analysis. The results suggest that Mediterranean Diet is associated with decreased cognitive decline and may act as a protective factor against mental disorders. However, the findings are not consistent, and no causal relationship has been established. The scarcity of high-quality randomized clinical trials underlies the need for further investigations, given the potential of Mediterranean Diet in preventing or minimizing mental disorders.

Keywords: “Mediterranean Diet”, “Healthy Aging”, “Mental Health OR Mental Disorders”, Review

Lista de abreviaturas, siglas e acrônimos

ADN - ácido desoxirribonucleico

AF - Atividade Física

AGCC - Ácidos Gordos de Cadeia Curta

DA - Doença de Alzheimer

DC - Declínio Cognitivo

DCV - Doenças Cardiovasculares

DHA - Ácido docosahexaenóico

DM - Dieta Mediterrânea

DMT2 - Diabetes Mellitus tipo 2

ECR - Ensaios Clínicos Randomizados

EPA - Ácido eicosapentaenóico

HDL - Lipoproteínas de alta densidade

HPA - Hipotálamo-hipófise-adrenal

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

MI - Microbiota Intestinal

OMS - Organização Mundial da Saúde

OS - Stresse Oxidativo

PA - Perturbações de Ansiedade

PAM - Padrão Alimentar Mediterrânico

TDM - Transtorno Depressivo Maior

TGI - Trato Gastrointestinal

TMAO - N-óxido de trimetilamina

UNESCO - Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	iii
Introdução	1
Metodologia.....	2
Desenvolvimento	3
1. Dieta Mediterrânica: Conceitos e Componentes.....	3
1.1 Componente Alimentar da Dieta Mediterrânica	4
1.2 Estilo de Vida Associado à Dieta Mediterrânica	7
2. Relação entre a Dieta Mediterrânica e Saúde Mental.....	9
2.1 Sintomas Cognitivos.....	9
2.2 Sintomas Emocionais.....	10
3. Mecanismos Biológicos Subjacentes	12
3.1 Microbiota Intestinal e Atividade Cerebral.....	12
3.2 Neuroinflamação	12
3.3 Stresse Oxidativo.....	13
4. Impacto da Dieta Mediterrânica no Envelhecimento Saudável	13
Análise Crítica	14
Conclusões	15
Referências	16

Introdução

O envelhecimento populacional é uma das mudanças sociais mais significativas do século XXI, acompanhada por desafios crescentes para a saúde pública, especialmente porque o aumento da longevidade não tem sido acompanhado por um aumento proporcional nos anos vividos com saúde. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), envelhecimento saudável é definido como “um processo contínuo de otimização da habilidade funcional e de oportunidades para manter e melhorar a saúde física e mental, promovendo independência e qualidade de vida ao longo da vida”⁽¹⁾.

Nesse contexto, a DM, surge como uma abordagem promissora para promover a saúde. Reconhecida pela Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO) em 2010 como Património Cultural Imaterial da Humanidade ⁽²⁾, a DM pode ser representada como um modo de vida que considera o consumo de alimentos e outros como cultura, história, sociedade, economia, sustentabilidade, atividades culinárias, convívio, atividade física e descanso, enquanto que o Padrão Alimentar Mediterrânico (PAM) diz respeito à sua componente alimentar⁽³⁾, predominante composta por alimentos de origem vegetal, azeite virgem extra, pescado, frutos oleaginosos e cereais integrais e uma ingestão moderada de laticínios e carne vermelha⁽⁴⁾.

A evidência científica tem demonstrado o papel protetor do PAM na prevenção de doenças crónicas, como as Doenças Cardiovasculares (DCV), determinados tipos de cancro⁽⁵⁾ e mortalidade em geral⁽⁶⁾. Estudos recentes têm destacado a influência da DM na saúde mental e no desempenho cognitivo⁽⁷⁾, sugerindo que os seus componentes antioxidantes, ácidos gordos ómega-3 e polifenóis, desempenham um

papel neuroprotetor. Estes mecanismos podem estar envolvidos na prevenção de transtornos mentais, como depressão e ansiedade, além de reduzirem o risco de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer (DA), uma das formas mais prevalentes de demência. Importa salientar que cerca de 30% do risco populacional desta doença está associado a fatores modificáveis, como a dieta⁽⁸⁾.

O envelhecimento tem estado associado a transtornos mentais, como demência, depressão e ansiedade. Estes transtornos afetam significativamente o humor, o pensamento e o comportamento, comprometendo a autonomia e a qualidade de vida das pessoas idosas. Num cenário global marcado pelo envelhecimento populacional acelerado, a adoção de intervenções que favoreçam o envelhecimento saudável e previnam ou retardem os transtornos mentais torna-se uma prioridade crescente⁽⁹⁾.

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão narrativa para analisar o impacto da adesão à DM na saúde mental e no envelhecimento saudável, com foco nos transtornos mentais mais prevalentes entre as pessoas idosas.

Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados PubMed e Scopus, no período de outubro de 2024 a janeiro de 2025. Os seguintes termos de pesquisa e suas combinações foram utilizados: “Mediterranean Diet OR “Mediterranean dietary pattern”, “Healthy Aging”, “Mental State OR Cognitive Health”, “Review”. A seleção dos artigos baseou-se na análise de títulos, resumos e disponibilidade do texto integral, complementada pela revisão das referências bibliográficas para identificar estudos adicionais. Não foi definido um limite temporal de publicação. No total, 84 referências foram incluídas na análise. A gestão das fontes foi realizada no software Endnote 21, de acordo com a norma bibliográfica FCNAUP_2010.

Desenvolvimento

1. Dieta Mediterrânea: Conceitos e Componentes

A DM, um conceito introduzido por Ancel Keys⁽¹⁰⁾, tem sido objeto de extensa investigação desde o Estudo dos Sete Países⁽¹⁰⁾. Este estudo pioneiro examinou a incidência e mortalidade por DCV em 14 regiões de sete países mediterrânicos, identificando associação entre o consumo de gorduras saturadas e o aumento do risco de DCV, enquanto outros tipos de gordura não apresentaram a mesma relação. Desde então, numerosos estudos de intervenção e coortes prospectivas, têm analisado os impactos da DM em múltiplos indicadores de saúde^(5, 11, 12).

O padrão alimentar característico da DM baseia-se na abundância de produtos de origem vegetal, como frutas, hortícolas, pão, cereais, leguminosas e frutos oleaginosos. A ingestão de produtos lácteos, ovos e carne é baixa a moderada, sendo privilegiado o consumo de peixes frescos ou carnes brancas. Em contraste, carnes vermelhas e alimentos processados são ingeridos em quantidades mínimas. O azeite é a principal fonte de gordura, sendo a água a principal bebida ao longo do dia. O vinho, quando consumido, é ingerido em doses moderadas e usualmente durante às refeições^(4, 13, 14).

Além dos aspetos nutricionais, a DM promove elementos culturais e comportamentais que potencializam os seus benefícios. Estes incluem a apreciação de uma culinária saborosa; atividade física regular; preparação e consumo de refeições em um contexto social; a promoção de um descanso adequado⁽¹⁵⁾; e o respeito à sazonalidade, bem como a adoção de práticas agrícolas sustentáveis⁽¹⁶⁾.

1.1 Componente Alimentar da Dieta Mediterrânea

- Frutas e Vegetais

Frutas e vegetais desempenham um papel central na DM. Estes alimentos são ricos em fibra alimentar, vitaminas (como as do complexo B, A, C, E e K) e compostos polifenólicos, reconhecidos pelos seus efeitos benéficos na saúde mental e cognitiva⁽¹⁷⁾. As suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias contribuem para a modulação do eixo microbiota-intestino-cérebro e para a proteção contra DCV, doenças neurodegenerativas e certos tipos de cancro⁽¹⁸⁾. Além disso, uma revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de avaliar a relação entre a ingestão de frutas e vegetais e os riscos de DA, Demência e Declínio Cognitivo (DC). Os resultados sugeriram que o aumento da ingestão de vegetais está associado a um menor risco de demência e taxas mais lentas de DC na velhice⁽¹⁹⁾. Adicionalmente, meta-análises evidenciam que o consumo de frutas e vegetais reduz o risco de depressão, comprometimento cognitivo e demência, bem como a mortalidade por todas as causas⁽²⁰⁻²²⁾.

- Cereais Integrais

Os cereais integrais, como trigo, aveia, cevada e arroz integral, são fontes de fibras e polifenóis, e a sua ingestão associa-se à redução do risco de doença cardíaca coronária, DCV, cancro total e mortalidade por todas as causas⁽²³⁾. Paralelamente, evidências do Estudo Holandês de Depressão e Ansiedade indicam que o consumo de grãos não refinados está significativamente associado a menor gravidade de sintomas depressivos e ansiosos, bem como a uma menor probabilidade de diagnóstico clínico destes transtornos, em comparação aos controlos⁽²⁴⁾.

- Frutos Oleaginosos

Os frutos oleaginosos presentes na DM, são ricos em ácidos gordos monoinsaturados (MUFAs) e polinsaturados (PUFAs), além de conterem fenóis, flavonóides, fibras e minerais. Entre eles, as nozes têm sido amplamente estudadas, destacando-se pelo seu elevado teor de PUFAs. Estes compostos demonstram benefícios na redução de fatores de risco para DCV⁽²⁵⁾, Hipertensão⁽²⁶⁾ e Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2)⁽²⁷⁾. Além disso, ensaios clínicos randomizados (ECR) associaram a DM suplementada com azeite ou complementada com nozes a melhorias na função cognitiva^(28, 29).

- Azeite Virgem Extra

O azeite é a principal fonte de gordura da DM. Rico em MUFAs, polifenóis e vitamina E, contribui para a proteção contra DCV, melhora o perfil lipídico, promove a redução de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), o aumento de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e reduz marcadores inflamatórios como interleucina-6 e TNF- α , além de estimular uma maior biodiversidade de bactérias intestinais benéficas⁽³⁰⁾. O maior consumo de azeite foi inversamente relacionado à gravidade de depressão ou ansiedade, bem como a menores chances de um diagnóstico atual desses transtornos⁽²⁴⁾.

- Leguminosas

As leguminosas, amplamente consumidas na DM, são fontes de proteínas, fibras, ácidos gordos essenciais, fitoesteróis, vitaminas e minerais. Sua ingestão está associada a um melhor controlo glicémico, redução da hemoglobina glicada e menor risco de DCV⁽³¹⁾. Uma revisão sistemática e meta-análise de estudos prospetivos indicou que o aumento do consumo de 150 g/dia de leguminosas reduz o risco de mortalidade por todas as causas em 16%⁽³²⁾. Outros estudos também demonstram uma

relação inversa entre o consumo de leguminosas e a mortalidade por todas as causas^(33, 34). Adicionalmente, verificou-se que indivíduos sem diagnóstico de depressão apresentam um maior consumo de leguminosas em comparação com aqueles diagnosticados com o referido transtorno⁽³⁵⁾.

- Pescado e Ómega-3

A DM incentiva o consumo regular de pescado, como a sardinha, a cavala e o atum, ricos em PUFA de cadeia longa, como ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), bem como aminoácidos essenciais e minerais como iodo, selênio e magnésio⁽³⁶⁾. Este consumo está associado a diversos benefícios de saúde pelas suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, neuroprotetoras e cardioprotetoras⁽³⁷⁾. Uma elevada ingestão de peixe e DHA está associada a um risco reduzido de comprometimento cognitivo⁽³⁸⁾, demência⁽³⁹⁾ e mortalidade total⁽⁴⁰⁾. Uma meta-análise de ECR demonstrou um benefício clínico significativo do tratamento com PUFA ómega-3 em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) e em indivíduos com sintomas depressivos, relativamente ao grupo placebo. A eficácia clínica significativa foi observada com o uso de PUFA ómega-3 como adjuvante, em vez de monoterapia⁽³⁸⁾.

- Leite e derivados

A DM promove uma ingestão de produtos lácteos em quantidades baixas a moderadas, e principalmente na forma de produtos fermentados, como queijo e iogurte, com baixo teor de gordura. Os iogurtes e leites fermentados possuem bactérias lácticas que podem beneficiar a microbiota intestinal e desempenham um papel importante na prevenção de DM2⁽⁴¹⁾. Adicionalmente, os laticínios exercem efeitos benéficos na saúde óssea e contribuem para a redução do risco de fraturas⁽⁴²⁾.

De forma oposta, um maior consumo de lácteos ricos em gordura foi positivamente associado a sintomas mais altos de TDM e ansiedade⁽²⁴⁾.

1.2 Estilo de Vida Associado à Dieta Mediterrânica

A DM não se limita apenas à sua componente alimentar, mas integra também um estilo de vida caracterizado por comportamentos sociais, culturais e de bem-estar. Além dos componentes nutricionais, fatores como a convivialidade, a prática regular de atividade física, o consumo moderado de vinho e a qualidade do sono desempenham papéis cruciais na promoção da saúde e no envelhecimento saudável. A interação entre esses elementos potencializa os benefícios do PAM.

- Convivialidade

A DM estimula o bem-estar social e psicológico ao valorizar o momento do preparo e consumo das refeições como um ato de partilha, reforçando os laços sociais⁽¹⁵⁾. Esta prática contrasta com os hábitos das sociedades ocidentais modernas, marcados pelo ritmo acelerado e pelo consumo de refeições processadas. Por sua vez, o isolamento social percebido, enquanto fator de risco, pode contribuir para o DC, prejudicar a capacidade de controlo da atenção, cognição e emoções, e aumentar a predisposição para estados depressivos⁽⁴³⁾.

- Atividade Física Regular

Foi demonstrado que a atividade física (AF) regular reduz o risco de DCV, DMT2, síndrome metabólica, obesidade e certos tipos de cancro⁽⁴⁴⁾. A par da adoção de uma alimentação equilibrada, a DM também incita um estilo de vida ativo, o que é corroborado por uma revisão sistemática sobre a DA, que mostrou um efeito preventivo significativo da AF no DC ou demência em 20 dos 24 estudos longitudinais⁽⁴⁵⁾. Além disso, há evidências sólidas de que a prática regular de AF

contribui para a saúde cerebral, melhora as funções cognitivas, contribuindo também para uma melhor gestão do stresse e para a redução da ansiedade e da depressão⁽⁴⁶⁾.

- Consumo Moderado de Vinho Tinto

A DM integra o consumo moderado de vinho, especialmente durante as refeições, o que, ao ser acompanhado por alimentos, retarda a absorção de etanol, favorece o metabolismo hepático e reduz o pico de concentração de etanol no sangue⁽⁴⁷⁾. O consumo moderado de vinho foi associado a menores taxas de depressão⁽⁴⁸⁾, a um menor risco de DC e demência⁽⁴⁹⁾. No entanto, o consumo excessivo de álcool aumenta esses riscos, sem evidências de um nível seguro que minimize os danos à saúde⁽⁵⁰⁾. Embora os efeitos do consumo moderado de vinho sejam inconsistentes, o consenso aponta que o excesso é prejudicial, aumenta a carga global de doenças e a mortalidade⁽⁵⁰⁾. Nesse contexto, é importante ressaltar que o resveratrol, um polifenol encontrado nas uvas e no vinho, é conhecido pelos seus potenciais benefícios à saúde. No entanto, as doses de resveratrol necessárias para efeitos terapêuticos não podem ser alcançadas por meio do consumo de vinho⁽⁵¹⁾.

- Qualidade do Sono

O sono, um processo fisiológico indispensável à vida, ocupa cerca de um terço da existência humana e desempenha um papel crucial na saúde física, mental e emocional⁽⁵²⁾. Alterações na qualidade do sono estão associadas ao comprometimento cognitivo, especialmente em doenças neurodegenerativas, como demências e DA, além do impacto do envelhecimento normal⁽⁵³⁾. A adesão a um PAM foi associada a um menor risco de alterações na duração do sono e a uma melhor qualidade do sono em pessoas idosas⁽⁵⁴⁾.

2. Relação entre a Dieta Mediterrânea e Saúde Mental

As doenças psiquiátricas representam um dos desafios médicos mais complexos, sendo as suas etiologias, em grande parte, indefinidas. As opções de terapêuticas disponíveis apresentam, frequentemente, eficácia limitada e podem estar associadas a efeitos adversos significativos⁽⁵⁵⁾. Abordagens não farmacológicas, como a alimentação e o estilo de vida saudável, emergem como uma estratégia promissora para adiar, desacelerar ou prevenir os transtornos mentais. Evidências científicas demonstram uma tendência consistente para a relação entre uma dieta saudável, como a DM e melhor saúde mental, considerando que os transtornos mentais têm uma patogénese multifatorial, incluindo genética, inflamação e desequilíbrio de neurotransmissores⁽⁵⁶⁾. A adesão à DM pode desempenhar um papel importante na prevenção de diversas doenças neuropsiquiátricas, o que é particularmente pertinente face ao envelhecimento das sociedades ocidentais⁽⁵⁷⁾.

2.1 Sintomas Cognitivos

O DC representa uma das principais causas de morbidade entre a população idosa, e é definido pela deterioração global progressiva das habilidades cognitivas, como memória, aprendizagem, orientação, linguagem, compreensão e julgamento. Projeta-se que cerca de 153 milhões de pessoas no mundo terão demência em 2050⁽⁵⁸⁾. Demência é um termo para várias doenças que afetam a memória, o pensamento e a capacidade de realizar atividades diárias, sendo a DA, o tipo mais prevalente de demência, dado que contribui com 60 a 70% dos casos. A idade é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento desta patologia. Contudo, é importante salientar que a demência não é parte do processo de envelhecimento normal. Nesse sentido, o estudo FINGER (Estudo de Intervenção Geriátrica Finlandês

para Prevenir Comprometimento Cognitivo e Incapacidade), avaliou uma abordagem com multidomínio para prevenir o DC em pessoas idosas. A intervenção, que incluiu dieta, exercício, treino cognitivo e monitorização de risco vascular, sugeriu efeitos positivos na manutenção e até mesmo na melhoria do funcionamento cognitivo em pessoas idosas⁽⁵⁹⁾.

Estudos observacionais reforçam essa associação inversa entre a adesão à DM e o risco de comprometimento cognitivo em pessoas idosas⁽⁶⁰⁾. Neste contexto, uma meta-análise reportou que uma maior adesão ao PAM está associada a um risco reduzido de comprometimento cognitivo, comprometimento cognitivo leve e DA, bem como da transição de comprometimento cognitivo leve para DA⁽⁶¹⁾.

2.2 Sintomas Emocionais

- Transtorno Depressivo Maior

O TDM é uma das principais causas de incapacidade, morbilidade e mortalidade em todo o mundo⁽⁶²⁾. Embora menos prevalente nas pessoas idosas em comparação com grupos etários mais jovens, a depressão é o transtorno psiquiátrico mais comum nesta faixa etária. Trata-se de uma condição multifatorial, cujas origens podem ser influenciadas por fatores sociais, psicológicos e biológicos. Pesquisas sugerem que o estilo de vida desempenha um papel importante no desenvolvimento deste transtorno, com a alimentação a ser um possível fator contribuinte^(63, 64). Meta-análises de estudos observacionais mostraram que uma dieta saudável⁽⁶⁵⁾ e a DM⁽⁵⁷⁾ estão associadas a um risco reduzido do TDM. O estudo PREDIMED evidenciou que o consumo moderado de peixe e ácidos gordos ómega-3 de cadeia longa no contexto da DM está associado a um risco menor de TDM⁽⁶⁶⁾. Adicionalmente, uma revisão sistemática e meta-análise confirmou que uma maior adesão à DM está relacionada

com uma redução significativa na incidência de TDM⁽⁶⁷⁾. Os efeitos protetores da alta adesão mostraram-se independentes da idade, enquanto os da adesão moderada diminuíram em idades avançadas⁽⁵⁷⁾. Uma meta-análise indicou ausência de associação significativa entre a adesão à DM e o risco de depressão em estudos de coorte, mas revelou uma associação inversa em estudos transversais⁽⁶⁷⁾. No estudo ECR SMILES, a intervenção dietética adjuvante no tratamento da depressão moderada a grave no grupo de suporte dietético resultou numa melhoria significativamente maior que no grupo de controlo⁽⁶⁸⁾.

- Perturbações de Ansiedade

As perturbações de Ansiedade (PA) podem ser definidas como um estado ou reação emocional psicobiológica que consiste em sentimentos desagradáveis de tensão, apreensão, nervosismo e preocupação, com ativação do sistema nervoso autónomo. O estudo ATTICA, realizado com 4056 participantes, demonstrou que os sintomas de ansiedade estão associados a fatores de risco, como hábitos alimentares, estilo de vida, entre outros, os quais podem contribuir para o aumento de marcadores inflamatórios. Observou-se que homens e mulheres pertencentes ao grupo com pontuação mais elevada de ansiedade apresentaram um aumento de 4% a 93% nos níveis da maioria dos marcadores inflamatórios⁽⁶⁹⁾. De forma complementar, um estudo transversal com 3172 adultos iranianos identificou uma associação inversa entre a adesão à DM e a probabilidade de distúrbios psicológicos, incluindo depressão e PA⁽⁷⁰⁾. Também foi verificado que o maior consumo de grãos e vegetais não refinados, presentes no PAM, foi associado a menor gravidade da PA ⁽²⁴⁾.

3. Mecanismos Biológicos Subjacentes

3.1 Microbiota Intestinal e Atividade Cerebral

O trato gastrointestinal (TGI) humano abriga uma rica e diversificada comunidade microbiana essencial à síntese de moléculas biológicas e neuroativas, incluindo neurotransmissores como o GABA e, por meio da fermentação, ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), com impacto nas funções metabólicas e na prevenção de doenças⁽⁷¹⁾. A comunicação bidirecional entre o cérebro e o intestino ocorre através de vias como o nervo vago, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e o sistema imunológico⁽⁷²⁾. O alto nível de consumo de alimentos vegetais e a interação entre os componentes da DM e a microbiota intestinal (MI) favorecem a produção de metabólitos benéficos, como AGCC. Por outro lado, o desequilíbrio ou desbiose da MI está associado a concentrações elevadas de substâncias derivadas do metabolismo, como o N-óxido-trimetilamina (TMAO), o que desencadeia processos inflamatórios e aumenta a permeabilidade intestinal, fatores que podem influenciar diretamente nos mecanismos do stresse, ansiedade, depressão e cognição^(73, 74).

3.2 Neuroinflamação

A qualidade da dieta pode afetar os níveis de inflamação sistêmica. Um padrão dietético saudável, como o PAM, foi associado a uma redução nas concentrações de marcadores de inflamação e coagulação⁽⁷⁵⁾. A inflamação a longo prazo pode danificar a barreira hematoencefálica, levando ao comprometimento cognitivo, e ao aumento do risco de doenças neurodegenerativas, uma vez que marcadores inflamatórios circulantes estão associados a um maior DC^(76, 77).

3.3 Stresse Oxidativo

O stresse oxidativo (OS) é induzido pela produção de espécies reativas de oxigênio, que podem afetar uma série de mecanismos e processos que ocorrem no cérebro. Entre estes, destacam-se a oxidação de neurotransmissores, como a dopamina e a oxidação de PUFA's que se encontram nas membranas celulares dos neurónios⁽⁷⁸⁾. Espécies reativas de oxigênio levam a ADN danificado e, eventualmente à morte celular, gerando consequentemente um aumento da taxa de envelhecimento e DC⁽⁷⁹⁾. Em acréscimo, investigação recente tem verificado um aumento de OS nos cérebros de indivíduos com DA⁽⁸⁰⁾.

4. Impacto da Dieta Mediterrânica no Envelhecimento Saudável

O envelhecimento está relacionado com mudanças biológicas, fisiológicas, psicológicas e sociais^(81, 82). Este processo natural é influenciado por diferentes eventos extrínsecos que levam a danos celulares progressivos, stresse oxidativo e ao estado inflamatório. Em estudos prospetivos, a adesão à DM tem demonstrado reduzir a mortalidade, especialmente a mortalidade cardiovascular, contribuindo para o aumento da longevidade. Além disso, tem sido associada a menores níveis de disfunção cognitiva e a uma menor incidência de distúrbios neurodegenerativos, particularmente a DA⁽⁴⁾. Um ECR envolvendo 1294 pessoas com idade média de 70,9 anos, e um padrão alimentar semelhante ao Mediterrânico, não registou efeito na densidade mineral óssea, mas essa intervenção alimentar reduziu significativamente a taxa de perda óssea nos indivíduos com osteoporose⁽⁸³⁾. A maior adesão à DM foi inversamente associada ao desenvolvimento da fragilidade em pessoas idosas⁽⁸⁴⁾, e demonstrou efeito protetor da cognição global nesta população⁽⁹⁾.

Análise Crítica

A falta de padronização na definição da DM e nos métodos de aferição da sua adesão e de avaliação em matéria de saúde mental limita a compreensão dos mecanismos pelos quais estes influenciam a saúde. A uniformização dos critérios de avaliação e dos instrumentos utilizados para avaliar a saúde mental é crucial para fortalecer a qualidade das evidências e consolidar conclusões mais robustas.

Além disso, a heterogeneidade das populações investigadas, incluindo variáveis como idade, sexo, classe social, etnia e cultura, representam desafios metodológicos. Embora a pesquisa, nesta matéria, esteja em expansão, a maioria das evidências provém de estudos epidemiológicos e observacionais, com poucos ECR. A influência positiva da DM na saúde mental é amplamente documentada, mas a possibilidade de causalidade reversa não pode ser descartada. Ensaios clínicos rigorosos são necessários para estabelecer relações causais mais consistentes. A complexidade dos padrões alimentares e a dificuldade em ocultar todas as variáveis em estudos dietéticos tornam essa tarefa desafiadora. Neste contexto, os nutracêuticos, como fibras, probióticos, PUFA e antioxidantes, têm sido amplamente evidenciados como substâncias bioativas com potencial na prevenção de doenças. Contudo, a necessidade de pesquisas adicionais permanece, de forma a consolidar evidências mais robustas. Futuros estudos poderão explorar a sinergia entre esses componentes e a DM, avaliando seu papel complementar na promoção da saúde e na prevenção de transtornos neuropsiquiátricos.

Por fim, a influência do estilo de vida das populações mediterrânicas, conforme estudado por Ancel Keys, deve ser considerada na interpretação dos benefícios da

DM. Elementos como convivialidade, atividade física associada ao trabalho e ao lazer, suporte comunitário e transmissão de conhecimentos intergeracionais, embora não facilmente quantificáveis, fazem parte do paradigma bio-psico-social da saúde mental. As Ciências da Nutrição desempenham um papel crucial na investigação da interação entre alimentação, estilo de vida e envelhecimento saudável, reforçando sua natureza transdisciplinar.

Conclusões

Esta revisão narrativa destaca os benefícios da DM para a saúde mental e o envelhecimento saudável, evidenciando sua capacidade de promover a saúde cognitiva e proteger contra transtornos neuropsiquiátricos. Nutrientes essenciais, como PUFA's ômega-3, vitaminas e minerais, desempenham um papel fundamental nos efeitos protetores da DM. Embora as evidências sejam promissoras, existem limitações, como a inconsistência dos resultados e a falta de estudos robustos. Para aprofundar o entendimento dos mecanismos envolvidos, são necessários mais ECR que explorem as interações entre os componentes alimentares e seus impactos na saúde mental e no envelhecimento. Além disso, é essencial promover intervenções comunitárias que incentivem a adesão à DM, especialmente em populações vulneráveis, consolidando-a como uma estratégia de saúde pública eficaz para a prevenção de doenças e a promoção do envelhecimento saudável.

Referências

1. Nações Unidas.Centro Regional da Informação para a Europa Ocidental [webpage]. Nações Unidas; cop. 2024. [citado em: 2025 Jan07]. Envelhecimento. Disponível em: <https://unric.org/pt/envelhecimento/>.
2. Associação Portuguesa de Nutrição. Dieta Mediterrânica, o benefício da complementaridade [EBook]. Porto: Associação Portuguesa de Nutrição; 2023. [citado em: 2025 jan]. Disponível em: https://www.apn.org.pt/documentos/ebooks/Ebook_Dieta_Mediterranica-high.pdf.
3. Real H, Queiroz J, Graça P. Mediterranean food pattern vs. Mediterranean diet: a necessary approach? Int J Food Sci Nutr. 2020; 71(1):1-12.
4. Guasch-Ferré M, Willett WC. The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview. J Intern Med. 2021; 290(3):549-66.
5. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. Eur J Clin Nutr. 2018; 72(1):30-43.
6. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. N Engl J Med. 2003; 348(26):2599-608.
7. Petersson SD, Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. Adv Nutr. 2016; 7(5):889-904.
8. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. Lancet Neurol. 2011; 10(9):819-28.
9. Godos J, Grosso G, Ferri R, Caraci F, Lanza G, Al-Qahtani WH, et al. Mediterranean diet, mental health, cognitive status, quality of life, and successful aging in southern Italian older adults. Exp Gerontol. 2023; 175:112143.
10. Keys a, Mienotti a, Karvonen mj, Aravanis c, Blackburn h, Buzina r, et al. The Diet and 15-year Death Rate in The Seven Countries Study. Am J Epidemiol. 1986; 124(6):903-15.
11. Serra-Majem L, Román-Viñas B, Sanchez-Villegas A, Guasch-Ferré M, Corella D, La Vecchia C. Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. Mol Aspects Med. 2019; 67:1-55.
12. Sánchez-Sánchez ML, García-Vigara A, Hidalgo-Mora JJ, García-Pérez M, Tarín J, Cano A. Mediterranean diet and health: A systematic review of epidemiological studies and intervention trials. Maturitas. 2020; 136:25-37.
13. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. Am J Clin Nutr. 1995; 61(6 Suppl):1402s-06s.
14. Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. Am J Clin Nutr. 1995; 61(6 Suppl):1321s-23s.
15. Dominguez LJ, Di Bella G, Veronese N, Barbagallo M. Impact of Mediterranean Diet on Chronic Non-Communicable Diseases and Longevity. Nutrients. 2021; 13(6)
16. Berry EM. Sustainable Food Systems and the Mediterranean Diet. Nutrients. 2019; 11(9):2219.
17. Ortega MA, Fraile-Martínez Ó, García-Montero C, Alvarez-Mon MA, Lahera G, Monserrat J, et al. Biological Role of Nutrients, Food and Dietary Patterns in the Prevention and Clinical Management of Major Depressive Disorder. Nutrients. 2022; 14(15):3099.

18. Gorzynik-Debicka M, Przychodzen P, Cappello F, Kuban-Jankowska A, Marino Gammazza A, Knap N, et al. Potential Health Benefits of Olive Oil and Plant Polyphenols. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(3):686.
19. Loef 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.
20. Jiang X, Huang J, Song D, Deng R, Wei J, Zhang Z. Increased Consumption of Fruit and Vegetables Is Related to a Reduced Risk of Cognitive Impairment and Dementia: Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci.* 2017; 9:18.
21. Liu X, Yan Y, Li F, Zhang D. Fruit and vegetable consumption and the risk of depression: A meta-analysis. *Nutrition.* 2016; 32(3):296-302.
22. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol.* 2017; 46(3):1029-56.
23. Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, et al. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Bmj.* 2016; 353:i2716.
24. Gibson-Smith D, Bot M, Brouwer IA, Visser M, Giltay EJ, Penninx B. Association of food groups with depression and anxiety disorders. *Eur J Nutr.* 2020; 59(2):767-78.
25. Chauhan A, Chauhan V. Beneficial Effects of Walnuts on Cognition and Brain Health. *Nutrients.* 2020; 12(2):550.
26. Mohammadifard N, Salehi-Abargouei A, Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Humphries K, Sarrafzadegan N. The effect of tree nut, peanut, and soy nut consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr.* 2015; 101(5):966-82.
27. Vigiouliouk E, Kendall CW, Blanco Mejia S, Cozma AI, Ha V, Mirrahimi A, et al. Effect of tree nuts on glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled dietary trials. *PLoS One.* 2014; 9(7):e103376.
28. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84(12):1318-25.
29. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martínez-González M, et al. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(7):1094-103.
30. Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Covas MI, et al. Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Med.* 2013; 11:208.
31. Marventano S, Izquierdo Pulido M, Sánchez-González C, Godos J, Speciani A, Galvano F, et al. Legume consumption and CVD risk: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr.* 2017; 20(2):245-54.
32. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Lampousi AM, Knüppel S, Iqbal K, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2017; 105(6):1462-73.

33. Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2017; 390(10107):2037-49.
34. Yu D, Zhang X, Xiang YB, Yang G, Li H, Gao YT, et al. Adherence to dietary guidelines and mortality: a report from prospective cohort studies of 134,000 Chinese adults in urban Shanghai. *Am J Clin Nutr*. 2014; 100(2):693-700.
35. Grases G, Colom MA, Sanchis P, Grases F. Possible relation between consumption of different food groups and depression. *BMC Psychol*. 2019; 7(1):14.
36. Mohanty BP, Mahanty A, Ganguly S, Mitra T, Karunakaran D, Anandan R. Nutritional composition of food fishes and their importance in providing food and nutritional security. *Food Chem*. 2019; 293:561-70.
37. Chen J, Jayachandran M, Bai W, Xu B. A critical review on the health benefits of fish consumption and its bioactive constituents. *Food Chem*. 2022; 369:130874.
38. Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, et al. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*. 2014; 9(5):e96905.
39. Wu S, Ding Y, Wu F, Li R, Hou J, Mao P. Omega-3 fatty acids intake and risks of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015; 48:1-9.
40. Zhang Y, Zhuang P, He W, Chen JN, Wang WQ, Freedman ND, et al. Association of fish and long-chain omega-3 fatty acids intakes with total and cause-specific mortality: prospective analysis of 421 309 individuals. *J Intern Med*. 2018; 284(4):399-417.
41. Wen L, Duffy A. Factors Influencing the Gut Microbiota, Inflammation, and Type 2 Diabetes. *J Nutr*. 2017; 147(7):1468s-75s.
42. Geiker NRW, Mølgaard C, Iuliano S, Rizzoli R, Manios Y, van Loon LJC, et al. Impact of whole dairy matrix on musculoskeletal health and aging-current knowledge and research gaps. *Osteoporos Int*. 2020; 31(4):601-15.
43. Cacioppo JT, Hawkley LC. Perceived social isolation and cognition. *Trends Cogn Sci*. 2009; 13(10):447-54.
44. King AC, Whitt-Glover MC, Marquez DX, Buman MP, Napolitano MA, Jakicic J, et al. Physical Activity Promotion: Highlights from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc*. 2019; 51(6):1340-53.
45. Rolland Y, Abellan van Kan G, Vellas B. Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives. *J Am Med Dir Assoc*. 2008; 9(6):390-405.
46. Gorelick PB, Furie KL, Iadecola C, Smith EE, Waddy SP, Lloyd-Jones DM, et al. Defining Optimal Brain Health in Adults: A Presidential Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017; 48(10):e284-e303.
47. Giacosa A, Barale R, Bavaresco L, Faliva MA, Gerbi V, La Vecchia C, et al. Mediterranean Way of Drinking and Longevity. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016; 56(4):635-40.
48. Gea A, Beunza JJ, Estruch R, Sánchez-Villegas A, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, et al. Alcohol intake, wine consumption and the development of depression: the PREDIMED study. *BMC Med*. 2013; 11:192.

49. Kim JW, Lee DY, Lee BC, Jung MH, Kim H, Choi YS, et al. Alcohol and cognition in the elderly: a review. *Psychiatry Investig.* 2012; 9(1):8-16.
50. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2018; 392(10152):1015-35.
51. Weiskirchen S, Weiskirchen R. Resveratrol: How Much Wine Do You Have to Drink to Stay Healthy? *Adv Nutr.* 2016; 7(4):706-18.
52. Luyster FS, Strollo PJ, Jr., Zee PC, Walsh JK. Sleep: a health imperative. *Sleep.* 2012; 35(6):727-34.
53. Pace-Schott EF, Spencer RM. Sleep-dependent memory consolidation in healthy aging and mild cognitive impairment. *Curr Top Behav Neurosci.* 2015; 25:307-30.
54. Campanini MZ, Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. Mediterranean Diet and Changes in Sleep Duration and Indicators of Sleep Quality in Older Adults. *Sleep.* 2017; 40(3)
55. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015; 17(5):565-76.
56. O'Neil A, Quirk SE, Housden S, Brennan SL, Williams LJ, Pasco JA, et al. Relationship between diet and mental health in children and adolescents: a systematic review. *Am J Public Health.* 2014; 104(10):e31-42.
57. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol.* 2013; 74(4):580-91.
58. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health.* 2022; 7(2):e105-e25.
59. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. 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. *Lancet.* 2015; 385(9984):2255-63.
60. Coelho-Júnior HJ, Trichopoulou A, Panza F. Cross-sectional and longitudinal associations between adherence to Mediterranean diet with physical performance and cognitive function in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2021; 70:101395.
61. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, et al. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2014; 39(2):271-82.
62. Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing Depression from the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(6):1592.
63. Bergmans RS, Malecki KM. The association of dietary inflammatory potential with depression and mental well-being among U.S. adults. *Prev Med.* 2017; 99:313-19.
64. Wang X, Li Y, Fan H. The associations between screen time-based sedentary behavior and depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2019; 19(1):1524.

65. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, McEvoy M, Attia J. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99(1):181-97.
66. Sánchez-Villegas A, Álvarez-Pérez J, Toledo E, Salas-Salvadó J, Ortega-Azorín C, Zomeño MD, et al. Seafood Consumption, Omega-3 Fatty Acids Intake, and Life-Time Prevalence of Depression in the PREDIMED-Plus Trial. *Nutrients*. 2018; 10(12):2000.
67. Shafiei F, Salari-Moghaddam A, Larijani B, Esmailzadeh A. Adherence to the Mediterranean diet and risk of depression: a systematic review and updated meta-analysis of observational studies. *Nutr Rev*. 2019; 77(4):230-39.
68. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Med*. 2017; 15(1):23.
69. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Papageorgiou C, Tsetsekou E, Soldatos C, Stefanadis C. Anxiety in relation to inflammation and coagulation markers, among healthy adults: the ATTICA study. *Atherosclerosis*. 2006; 185(2):320-6.
70. Sadeghi O, Keshteli AH, Afshar H, Esmailzadeh A, Adibi P. Adherence to Mediterranean dietary pattern is inversely associated with depression, anxiety and psychological distress. *Nutr Neurosci*. 2021; 24(4):248-59.
71. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2019; 38(2):522-28.
72. Forsythe P, Sudo N, Dinan T, Taylor VH, Bienenstock J. Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun*. 2010; 24(1):9-16.
73. Mohajeri MH, La Fata G, Steinert RE, Weber P. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutr Rev*. 2018; 76(7):481-96.
74. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Storia A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016; 65(11):1812-21.
75. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(1):152-8.
76. Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, Kiliaan A, Ruitenberg A, van Swieten JC, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the rotterdam study. *Arch Neurol*. 2004; 61(5):668-72.
77. Singh-Manoux A, Dugravot A, Brunner E, Kumari M, Shipley M, Elbaz A, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein as predictors of cognitive decline in late midlife. *Neurology*. 2014; 83(6):486-93.
78. Siervo M, Shannon OM, Llewellyn DJ, Stephan BC, Fontana L. Mediterranean diet and cognitive function: From methodology to mechanisms of action. *Free Radic Biol Med*. 2021; 176:105-17.
79. Knight A, Bryan J, Murphy K. Is the Mediterranean diet a feasible approach to preserving cognitive function and reducing risk of dementia for older adults in Western countries? New insights and future directions. *Ageing Res Rev*. 2016; 25:85-101.
80. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000; 21(3):383-421.

81. Lorenzo EC, Kuchel GA, Kuo CL, Moffitt TE, Diniz BS. Major depression and the biological hallmarks of aging. *Ageing Res Rev.* 2023; 83:101805.
82. Bao H, Cao J, Chen M, Chen M, Chen W, Chen X, et al. Biomarkers of aging. *Sci China Life Sci.* 2023; 66(5):893-1066.
83. Jennings A, Cashman KD, Gillings R, Cassidy A, Tang J, Fraser W, et al. A Mediterranean-like dietary pattern with vitamin D3 (10 µg/d) supplements reduced the rate of bone loss in older Europeans with osteoporosis at baseline: results of a 1-y randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2018; 108(3):633-40.
84. Talegawkar SA, Bandinelli S, Bandeen-Roche K, Chen P, Milaneschi Y, Tanaka T, et al. A higher adherence to a Mediterranean-style diet is inversely associated with the development of frailty in community-dwelling elderly men and women. *J Nutr.* 2012; 142(12):2161-6.

