

## Akdeniz Diyet Bileşenlerinin Bilişsel Sağlık Üzerine Etkisi

### *The Effect of Mediterranean Diet Components on Cognitive Health*

Merve Esra Çıtar Dazıroğlu<sup>1</sup>, Gamze Akbulut<sup>2</sup>

Geliş tarihi/Received: 15.11.2023 • Kabul tarihi/Accepted: 18.04.2024

#### ÖZET

Bilişsel sağlık sorunları hem birey hem de toplum için önemli bir yüküdür ve değişen dünya koşulları ile birlikte bu sorunların yıllar içerisinde giderek artması beklenmektedir. Bu nedenle bilişsel sağlığın korunması, geliştirilmesi ve tedavisi son derece önem teşkil etmektedir. Bu noktada, bilişsel sağlık için diyetle yapılacak olan değişiklikler ön plana çıkmakta ve pek çok sağlık yararı gösterilmiş olan Akdeniz diyetinin önemi vurgulanmaktadır. Günümüzde metabolik, kardiyovasküler hastalıklar, kanser çeşitleri başta olmak üzere pek çok sağlık sorununun önlenmesi ve tedavisinde başvurulan ve sağlıklı olarak kabul edilen diyet türlerinin başında gelen Akdeniz diyetinin bilişsel performansı iyileştirici etkisi de ön plana çıkmaktadır. Akdeniz diyet örüntüsünün bilişsel sağlık üzerindeki etkisi için olası mekanizmaları, Akdeniz diyetinin antioksidan, omega-3, zeytinyağı, B grubu vitaminleri ve posa içeriği ile ilişkilendirilmektedir. Bu öğeler, farklı düzeylerde ve farklı yollarla bilişsel sağlık üzerinde etki gösterebilmektedir. Dolayısı ile yaşamın erken dönemlerinden başlayarak, yaşam boyu Akdeniz tipi beslenme düzenine bağlılık, beyin sağlığı ve bilişsel fonksiyonların korunmasına katkıda bulunabilir.

*Anahtar kelimeler: Akdeniz diyeti, bilişsel sağlık, hafıza*

#### ABSTRACT

Cognitive health problems exert a significant burden on both individuals and society, and these problems are expected to gradually increase over the years as world conditions change. It is therefore extremely important to protect, improve and treat cognitive health. At this point, changes in diet for cognitive health come to the fore and the importance of the Mediterranean diet, which has been shown to have many health benefits is emphasized. The cognitive performance-enhancing effect of the Mediterranean diet is now used to prevent and treat numerous health problems, particularly metabolic, cardiovascular diseases and cancers. Possible mechanisms for the effect of the Mediterranean diet on cognitive health is associated with the content of antioxidants, omega-3 fatty acids, olive oil, vitamin B group and fiber in the Mediterranean diet. These elements can influence cognitive health at different levels and in different ways. Therefore, following a Mediterranean diet throughout life, starting in the early stages of life, can help to protect brain health and cognitive function.

*Keywords: Mediterranean diet, cognitive health, memory*

1. **İletişim/Correspondence:** Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye  
E-posta: esracitar@gmail.com • <https://orcid.org/0000-0002-7060-6265>

2. İstanbul Kent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0003-0197-1573>

## GİRİŞ

Biliş, bireylerin düşünce ve eylemleri üretmesine olanak tanıyan karmaşık süreçleri içermektedir. Bu süreçler dikkat, algı, planlama, ilişkisel öğrenme, çalışma, hafıza ve dili içermektedir. Bilişsel fonksiyonlardaki bozulma ise nörogelişimsel veya nörodejeneratif pek çok hastalığa neden olmaktadır (1).

Beslenme, yaşamın en temel merkezi davranışlarından biridir ve bu nedenle sağlığı geliştiren müdahaleler için temel hedef olabilmektedir (2). Diyet müdahalelerinden biri olan Akdeniz diyeti; yüksek miktarda meyve ve sebze, tahıl, kurubaklagil ve orta derecede kümes hayvanları, balık ve süt ürünleri ile az miktarda kırmızı et ve ılımlı miktarda da şarap tüketimi ile karakterize olan, temel yağ çeşidi olarak ise zeytinyağı kullanımını teşvik eden bir diyet türüdür (3). Bundan dolayı da posa, antioksidanlar ve doymamış yağ asitleri bakımından zengin besinlerin yüksek miktarda tüketimini desteklerken, diyetle hayvansal yağların ve kolesterolün tüketimini azaltması ile birlikte sağlıklı bir beslenme modelini yansıtmaktadır (4).

Akdeniz diyeti, başta obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve bazı kanser türleri olmak üzere çeşitli hastalıklar üzerinde olumlu etkiler göstermektedir (5). Bütün bunlara ek olarak, son yıllarda Akdeniz diyetinin bilişsel fonksiyonlar üzerinde de olumlu etkisi araştırılmış ve Akdeniz diyetine uyumun bilişsel gerileme süreçlerinin tümüne karşı koruyucu bir role sahip olabileceği gösterilmiştir (6). Beyin sağlığına fayda sağladığı belirtilen Akdeniz diyeti ile ilgili olarak yapılan bir sistematik bir derleme sonucunda da Akdeniz diyetine daha fazla uyumun daha iyi bilişsel işlev, daha yavaş bilişsel gerileme ve daha düşük Alzheimer hastalığı riski ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir (2, 7). Bu bulgular, yüksek KVH riski altında olan bireylerin randomize kontrollü bir çalışması olan PREDIMED çalışmasından elde edilen verilerle de desteklenmiştir (8). Yine başka bir çalışmada da, Akdeniz diyetine uyum skorunun

yüksek olması daha yavaş epizodik, semantik ve çalışma belleği alanlarını kapsayan bilişsel gerileme ile ilişkilendirilmiştir (9).

Akdeniz diyetinin bilişsel sağlık üzerindeki önerilen etki mekanizmaları içerdiği antioksidanlar, omega-3, zeytinyağı, B grubu vitaminleri ve posayı kapsamaktadır (10-12). Bu derleme makalede Akdeniz diyeti bileşenlerinin bilişsel sağlık üzerine etkileri irdelenecektir.

## OMEGA-3

Beyin ağırlığının yaklaşık %50-60'ı lipitlerden oluşur ve bunun %35'i de omega-3 yağ asitleridir (13). Yağ asitleri içerisinde beyinde en fazla bulunan ve normal bilişsel işlevler için kritik bir öneme sahip olan omega-3 yağ asitleri, merkezi sinir sisteminin bütünlüğü ile ilişkilendirilmiştir ve nörokognitif gelişim ve normal beyin fonksiyonu için gerekli görülmektedir (14, 15). Nöronlar ve glial hücreler de dahil olmak üzere yeni doku oluşumunda özellikle önemli olan omega-3 yağ asitleri aynı zamanda aksonal miyelinasıyona dahil olurlar ve ikincil haberciler olarak hizmet ettikleri sinaptik fonksiyondaki anahtar bileşenler olarak görev yaparlar (15).

Omega-3 yağ asitleri, serebral kan akışını iyileştirerek ve triasilgliserol düzeylerini düşürerek de bilişsel sağlık üzerinde olumlu etkiler sağlayabilir. Omega-3 aynı zamanda, gelişmiş aksonal iletim ve dolayısıyla daha iyi nöronal sinyalizasyona katkıda bulunabilecek miyelinle ilişkili proteinlerin ekspresyonunu artırmakta ve ek olarak, sinaptik fonksiyon ve plastisitenin korunmasında rol oynayan Sir2 gibi çeşitli genleri yukarı doğru regüle etmektedir (16).

Bütün bunlara ek olarak, beyinde baskın olan omega-3 türü dokosaheksaenoik asittir (DHA) ve özellikle merkezi sinir sistemindeki membranların yapısal bir bileşenidir (13, 17) ve hafızada iyileşme ile ilişkilidir (17). Aynı zamanda eikosapentaenoik asit (EPA) ve DHA açısından zenginleştirilmiş diyet, proinflatuvar sitokinleri azaltırken, antiinflatuvar etkisi de

olan dokosanoidler (resolvinler, koruyucular ve maresinler) üretir (18).

Omega-3 yağ asitlerinin hafızayı geliştirmedeki etkisini değerlendiren bir pilot çalışmaya subjektif hafıza şikayeti olan sekiz yaşlı gönüllü dahil edilmiş ve bireylere 6 hafta boyunca, günlük dozu 300 mg çoklu doymamış yağ asidi ve 37.5 mg EPA + DHA olacak şekilde çoklu doymamış yağ asidi-omega-3 takviyesi uygulanmıştır. Sonuçta, bireylerin kelimeleri hatırlama yeteneğinde %42'lik bir artış elde edilmiştir (19). Bir sistematik derleme sonucunda da omega-3 yağ asitlerinin daha iyi görsel bellek ve yürütücü işlev gibi çeşitli bilişsel alanlarla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (20). Wei ve arkadaşları (21) da yayınladıkları prospektif bir kohort çalışmasında, ortalama yaşları 73 yıl olup, demansı olmayan 1135 katılımcıyı 6 yıl süreyle takip etmişlerdir. Omega-3 yağ asitlerinin diyetle alınması veya uzun süreli takviyesinin ( $\geq 10$  yıl) Alzheimer veya bilişsel gerileme riskinin azaltılmasına yardımcı olabileceğini vurgulayan yazarlar, uzun süreli omega-3 yağ asidi takviyesi kullananlarda Alzheimer riskinde %64 azalma saptamışlardır (21). İlgili çalışmada katılımcıların omega-3 yağ asidi takviyesi kullanma verileri beyana dayalı olarak elde edildiği için miktar konusunda net bulgulara ulaşamamıştır ancak DHA veya EPA alımındaki her 0.1 g/gün'lük artış %8.0-9.9 daha az bilişsel kayıp ile ilişkilendirilmiştir.

**Zeytinyağı:** Akdeniz diyetinin ayrılmaz bir bileşeni fenolik bileşikler açısından zengin olan zeytinyağı ve sızma zeytinyağıdır. Sızma zeytinyağı ve diğer zeytinle ilgili fenolik bileşikler, bilişsel işlevleri artırabilir ve bilişsel gerilemeyi azaltabilir (12, 22) Zeytinyağı içerdiği hidroksitirozol, tirozol ve oleuropein gibi fenolik bileşikler sayesinde (23, 24), nörodejeneratif hastalıkların başlangıcı ve ilerlemesiyle bağlantılı temel yollardan oksidatif stresi ve nöroinflamasyonu modüle ederek bilişsel düşüşe karşı koruma sağlarlar (24). Sızma zeytinyağı ve fenolik bileşikleri nöroinflamasyonun yanı sıra amiloid- $\beta$  birikimi ve tau fosforilasyonu gibi patolojik süreçleri etkiler ve kan beyin bariyeri bütünlüğünü artırır (22).

**Antioksidanlar:** Oksidatif stresi, antioksidan savunmanın yetersizliğinden kaynaklanan aşırı serbest radikal üretimi sonucu ortaya çıkar. Beyin, yüksek oksijen tüketimi ve lipit bakımından zengin içeriği nedeniyle oksidatif strese karşı oldukça hassastır. Nöropsikiyatrik ve nörodejeneratif bozukluklar ise serbest radikal aracılı patoloji, değişen antioksidan kapasite, nörotoksosite ve inflamasyon ile ilişkilidir (25). Antioksidanların ise bu noktada koruyucu rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Akdeniz diyeti, sağlığa katkıda bulunan kapsaisin, ferulik asit, hesperetin, hidroksitirozol, oleuropein, oleacein, luteolin, naringenin, kuersetin, resveratrol ve sülforafan gibi çeşitli fitokimyasallar içermektedir. Bu fitokimyasallar genel olarak inflamatuvar duruma etki ederek ve oksidatif stresi azaltarak Akdeniz diyetinin olumlu etkilerini artırmaktadır (26).

Daha fazla antosiyanidin ve toplam flavonoid alımı, daha yavaş bilişsel gerileme oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (27). Benzer şekilde, bir meta-analizde de antioksidan vitaminlerden biri olan C vitamininin daha yüksek alımının Alzheimer riskinde önemli ölçüde azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Diyetle ek olarak C vitamini takviyesi ile birlikte her 20 mg/gün artan C vitamini alımının, Alzheimer riskinde %2'lik bir azalma ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (28). Resveratrol takviyesinin hafızayı geliştirmesinin yanı sıra (29) bir meta-analiz sonucu da flavonoidlerin bilişsel işlev üzerinde olumlu etkiye sahip olduğunu ve bu etkilerin ortaya çıkabilmesi için en az 6 hafta süre ile takviye gerektiğini göstermiştir (30). Kesse-Guyot ve arkadaşları (31) tarafından 2012 yılında yapılmış bir kohort çalışmasında da 13 yıl süren takip süreci sonrasında flavonoidler ve fenolik asitler de dahil olmak üzere çeşitli polifenollerin tüketiminin bellek performansının iyileştirilmesine olası bir katkıda bulunduğu belirtilmiş, özellikle sözel hafızanın korunmasına yardımcı olabileceği vurgulanmıştır.

**Posa:** Diyet posası, kalın bağırsakta mikrobiyal fermentasyon yoluyla nihai ürün olarak kısa zincirli yağ asitlerine (KZYA) dönüşen sindirilemeyen

karbonhidratlardır (32). Kan beyin bariyerini geçebilen KZYA'ler merkezi sinir sistemindeki hücrelerin fizyolojisini etkileyebilmekte, böylece beyin gelişimi ve davranışını modüle edebilmektedir (33, 34). Bununla birlikte, KZYA'ler belirli reseptörler aracılığıyla sempatik ve otonom sinir sisteminin uyarılması yoluyla sinir hücreleriyle etkileşime girebilmektedir (34). Ayrıca KZYA'lerin, doğru beyin gelişimi ve beyin dokusu homeostazı için gerekli olan mikrogliaların homeostazını düzenlediği gösterilmiştir (35). Kısa zincirli yağ asitlerinden biri olan bütirat da beyinden türetilen nörotrofik faktörün transkripsiyonunu artırmakta, bilişsel fonksiyonlara katkı sağlamaktadır (36).

Amerikalı yaşlılarda posa alımı ile bilişsel işlev arasındaki ilişkinin araştırıldığı kesitsel bir çalışmada, daha yüksek posa alımı, biliş puanı ile pozitif olarak ilişkili görülmüştür. Farklı posa alım kaynaklarının, özellikle sebze ve meyvelerden alınan posanın bilişsel işlevin farklı boyutlarıyla ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur (36).

**B Grubu Vitaminleri:** Homosisteinin plazma seviyeleri çeşitli faktörlerden etkilenir. Bunlardan biri de folat, B12 vitamini ve B6 vitamini. Bu vitaminler, homosisteinin metabolize edilmesini sağlamaktadır. Artmış serum homosistein düzeylerinin ise hafızada azalma ile ilişkili olduğu bilinmektedir (37). Bunlara ek olarak, bu vitaminler tek karbon metabolizmasında etkilidir. Tek karbon metabolizması ise S-adenosilmetiyonin formundaki metil donörlerinin üretiminde temel rol oynamakta, metilasyon ise bilişsel işlevler de dahil olmak üzere pek çok önemli görev üstlenmektedir (38).

Konu ile ilişkili olarak yapılmış bir çalışmada, yazarlar 21 sağlıklı orta yaşlı yetişkinde artan homosistein düzeylerinin düşük hafıza puanıyla ilişkili olduğunu bildirmiş, aynı zamanda plazma B12 vitamini seviyesindeki azalmanın da temporal bölgelerdeki beyin hacmindeki küçülmeyi beraberinde getirdiğini rapor etmişlerdir (37). Akhgarjand ve arkadaşları (39) da yaptıkları bir meta-analizde, folik asit takviyesinin

hafıza puanı üzerindeki en fazla etkisinin uzun süreli 1 mg/gün altındaki dozlarda ve 70 yaş ve üzeri kişilerde uygulandığında gözlemlendiğini ortaya koymuşlardır (39). Benzer şekilde, konu ile ilgili yapılan farklı bir çalışmada, hafif bilişsel bozukluğu olan 70 yaş ve üzeri bireyler çalışma grubu ve plasebo olarak ikiye ayrılmış, çalışma grubundaki bireylere 2 yıl süresince 0.8 mg folik asit, 0.5 mg B12 vitamini ve 20 mg B6 vitamini uygulanmıştır. Ortalama plazma toplam homosisteini, B vitaminleri ile tedavi edilen grupta plaseboya kıyasla %30 daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda genel biliş, epizodik hafıza ve anlamsal hafızada ortalamanın (11.3 µmol/L) üzerinde başlangıç homosisteini olan katılımcılar arasında B vitamini tedavisinin anlamlı düzeyde faydası gözlenmiştir (40).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Akdeniz diyeti, pek çok açıdan değerlendirildiğinde küresel olarak en sağlıklı diyetlerin başında gelmektedir. Bulaşıcı olmayan pek çok hastalık üzerinde etkili olan Akdeniz diyetinin aynı zamanda bilişsel sağlık üzerinde etkili olduğu da günümüze kadar yapılmış olan çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. Akdeniz diyeti bileşenlerinden bilişsel sağlık için ön plana çıkan omega-3, zeytinyağı, antioksidan, posa ve B grubu vitaminleri, beyin yapısına katılarak, anti-inflamatuvar etki göstererek, oksidatif stresi azaltarak, homosistein düzeylerini azaltarak, metilasyon gibi çeşitli reaksiyonlara katkıda bulunarak, beyinde bazı plakların birikimini önleyerek veya sinir sisteminde etkili çeşitli hücrelerin yapımına ya da aktivasyonuna destek olarak bilişsel sağlığı olumlu yönde etkilemektedir. Bu nedenle, yaşam süresince Akdeniz diyetine bağlı kalmanın, bireylerin beyin ve bilişsel fonksiyonlarının korunma ve geliştirilmesine katkıda bulunacak etkili bir araç olacağı söylenebilir. Bununla birlikte, yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar planlanırken, yukarıda bahsedilen bileşenlerin sağlığa faydalı etkilerinin görülebilmesi için tüketim miktarları veya sürelerinin de ortaya konulabilmesinin gerekliliğine dikkat çekilmelidir.

**Yazarlık katkısı • Author contributions:** Çalışmanın tasarımı: MEÇD, GA; İlgili literatürün taranması: MEÇD; Makale taslağının oluşturulması: MEÇD; İçerik için eleştirel gözden geçirme: GA; Yayınlanacak versiyonun son onayı: MEÇD, GA • **Study design:** MEÇD, GA; **Literature review:** MEÇD; **Draft preparation:** MEÇD; **Critical review for content:** GA; **Final approval of the version to be published:** MEÇD, GA.

**Çıkar çatışması • Conflict of interest:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • *The authors declare that they have no conflict of interest.*

## KAYNAKLAR

- Al Dahhan NZ, De Felice FG, Munoz DP. Potentials and pitfalls of cross-translational models of cognitive impairment. *Front Behav Neurosci.* 2019;13:48.
- Maggi S, Ticinesi A, Limongi F, Noale M, Ecarnot F. The role of nutrition and the Mediterranean diet on the trajectories of cognitive decline. *Exp Gerontol.* 2023;173:112110.
- Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011;14(12A):2274-84.
- Altomare R, Cacciabaudo F, Damiano G, Palumbo VD, Gioviale MC, Bellavia M, et al. The mediterranean diet: a history of health. *Iran J Public Health.* 2013;42(5):449.
- Finicelli M, Di Salle A, Galderisi U, Peluso G. The Mediterranean diet: an update of the clinical trials. *Nutrients.* 2022;14(14):2956.
- Vlachos GS, Yannakoulia M, Anastasiou CA, Kosmidis MH, Dardiotis E, Hadjigeorgiou G, et al. The role of Mediterranean diet in the course of subjective cognitive decline in the elderly population of Greece: Results from a prospective cohort study. *Br J Nutr.* 2022;128(11):2219-29.
- 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;479-89.
- 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.
- Tangney CC, Li H, Wang Y, Barnes L, Schneider JA, Bennett DA, et al. Relation of DASH-and Mediterranean-like dietary patterns to cognitive decline in older persons. *Neurology.* 2014;83(16):1410-6.
- Aleksandrova K, Pounis G, di Giuseppe R. Diet, Healthy Aging, and Cognitive Function. *Analysis in Nutrition Research: Elsevier;* 2019. p. 321-36.
- Nilsson M. Effects of the Mediterranean Diet on Brain Function: Underlying mechanisms. University of Skövde. Bachelor Degree Project in Cognitive Neuroscience Basic level, 2019.
- Fazlollahi A, Motlagh Asghari K, Aslan C, Noori M, Nejadghaderi SA, Araj-Khodaei M, et al. The effects of olive oil consumption on cognitive performance: a systematic review. *Front Nutr.* 2023;10:1218538.
- Dighriri IM, Alsubaie AM, Hakami FM, Hamithi DM, Alshekh MM, Khobrani FA, et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on brain functions: a systematic review. *Cureus.* 2022;14(10).
- Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, et al. Combination of antioxidant supplements improved cognitive function in the elderly. *J Alzheimer's Dis.* 2012;32(4):895-903.
- Wärnberg J, Gomez-Martinez S, Romeo J, Díaz LE, Marcos A. Nutrition, inflammation, and cognitive function. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1153(1):164-75.
- Huhn S, Kharabian Masouleh S, Stumvoll M, Villringer A, Witte AV. Components of a Mediterranean diet and their impact on cognitive functions in aging. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:132.
- Lauritzen L, Brambilla P, Mazzocchi A, Harsløf LB, Ciappolino V, Agostoni C. DHA effects in brain development and function. *Nutrients.* 2016;8(1):6.
- Farooqui AA, editor. *Neuroinflammation, Resolution, and Neuroprotection in the Brain.* 1st ed. Academic Press; 2021. 187-219 p.
- Richter Y, Herzog Y, Cohen T, Steinhart Y. The effect of phosphatidylserine-containing omega-3 fatty acids on memory abilities in subjects with subjective memory complaints: a pilot study. *Clin Interv Aging.* 2010;5:313.
- Masana MF, Koyanagi A, Haro JM, Tyrovolas S. n-3 Fatty acids, Mediterranean diet and cognitive function in normal aging: A systematic review. *Exp Gerontol.* 2017;91:39-50.
- Wei B-Z, Li L, Dong C-W, Tan C-C, Xu W, Initiative AsDN. The Relationship of omega-3 fatty acids with dementia and cognitive decline: Evidence from prospective cohort studies of supplementation, dietary intake, and blood markers. *Am J Clin Nutr.* 2023;117(6):1096-109.
- Alkhalifa AE, Al-Ghraiyyah NF, Kaddoumi A. Extra-virgin olive oil in Alzheimer's Disease: A comprehensive review of cellular, animal, and clinical studies. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1914.

23. Kimizoğlu O, Kirca ND, Kandis S, Cilaker Micili S, Uysal Harzadin N, Kocturk S. Daily consumption of high-polyphenol olive oil enhances hippocampal neurogenesis in old female rats. *J Am Nutr Assoc.* 2023;42(7):668-77.
24. Boronat A, Serreli G, Rodríguez-Morató J, Deiana M, Torre RDL. Olive oil phenolic compounds' activity against age-associated cognitive decline: Clinical and experimental evidence. *Antioxidants.* 2023;12(7):1472.
25. Salim S. Oxidative stress and the central nervous system. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017;360(1):201-5.
26. Ali S, Daninelli S, Accardi G, Aiello A, Caruso C, Duro G, et al. Healthy ageing and Mediterranean diet: A focus on hormetic phytochemicals. *Mech Ageing Dev.* 2021;200:111592.
27. Devore EE, Kang JH, Breteler MM, Grodstein F. Dietary intakes of berries and flavonoids in relation to cognitive decline. *Ann Neurol.* 2012;72(1):135-43.
28. Zhou F, Xie X, Zhang H, Liu T. Effect of antioxidant intake patterns on risks of dementia and cognitive decline. *Eur Geriatr Med.* 2023;14(1):9-17.
29. Witte AV, Kerti L, Margulies DS, Flöel A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J Neurosci.* 2014;34(23):7862-70.
30. Cheng N, Bell L, Lamport DJ, Williams CM. Dietary flavonoids and human cognition: A meta-analysis. *Mol Nutr Food Res.* 2022;66(21):2100976.
31. Kesse-Guyot E, Fezeu L, Andreeva VA, Touvier M, Scalbert A, Hercberg S, et al. Total and specific polyphenol intakes in midlife are associated with cognitive function measured 13 years later. *J Nutr.* 2012;142(1):76-83.
32. Lei E, Vacy K, Boon WC. Fatty acids and their therapeutic potential in neurological disorders. *Neurochem Int.* 2016;95:75-84.
33. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell.* 2016;167(6):1469-80. e12.
34. Rogers G, Keating DJ, Young RL, Wong M-L, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry.* 2016;21(6):738-48.
35. Erny D, de Angelis ALH, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015;18(7):965-77.
36. Sun W, Li S, Chen C, Lu Z, Zhang D. Dietary fiber intake is positively related with cognitive function in US older adults. *J Funct Foods.* 2022;90:104986.
37. Çebi M, Metin B, Tarhan N. The association between vitamin B12 and plasma homocysteine levels with episodic memory and the volume of memory related brain structures in middle-aged individuals: A retrospective correlational study. *Brain Struct Funct.* 2022;227(6):2103-9.
38. Lyon P, Strippoli V, Fang B, Cimmino L. B vitamins and one-carbon metabolism: implications in human health and disease. *Nutrients.* 2020;12(9):2867.
39. Akhgarjand C, Ebrahimi Mousavi S, Kalantar Z, Bagheri A, Imani H, Rezvani H, et al. Does folic acid supplementation have a positive effect on improving memory? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:966933.
40. De Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, Smith AD. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012;27(6):592-600.