

POTENZIALI EFFETTI NEUROPROTETTIVI DEGLI ACIDI GRASSI OMEGA-3, INTRODOTTI CON LA DIETA, SULLO STRESS NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER. Studio scientifico

Hartnett et al. Biomolecules 2023, 13(7), 1096.

ABSTRACT

Un elevato numero di singoli fattori potenzialmente modificabili sono associati al rischio di manifestare la malattia di Alzheimer (AD). Tuttavia si sa poco circa le interazioni tra i singoli fattori.

Metodi

Per iniziare a esaminare la relazione tra una coppia di fattori, abbiamo condotto uno studio pilota, esaminando i pazienti con AD in relazione all'esposizione a condizioni di stress e in relazione all'assunzione di acidi grassi omega-3 nella dieta proprio per indagare la loro relazione con il rischio di AD.

Risultati

In soggetti con una significativa esposizione allo stress della vita, l'assunzione giornaliera stimata di acidi grassi omega-3 era più alta tra gli individui non affetti da malattie neurodegenerative rispetto agli individui con AD. Questi risultati iniziano a suggerire che maggiori livelli di acidi grassi omega-3 nella dieta possono mitigare gli effetti dell'aumento dello stress nel corso della vita nello sviluppo dell'AD.

Conclusioni

Questi primi risultati iniziano a suggerire che gli acidi grassi omega-3 possono agire favorevolmente sul rischio di AD in condizioni di maggiore esposizione a fattori stress. Questi risultati dovranno essere confermati esaminando popolazioni più grandi e indagando su altre coppie di fattori di rischio per comprendere meglio queste importanti relazioni. Esaminare come interagiscono i fattori di rischio individuali sarà in definitiva importante per imparare a ridurre in modo ottimale il rischio di AD.

Parole chiave

malattia di Alzheimer; stress; acidi grassi omega-3.

INTRODUZIONE

La malattia di Alzheimer (AD) è la forma più comune di demenza, con un impatto importante sulla società e, in particolare, un impatto significativo sui caregiver. Sono disponibili opzioni terapeutiche limitate, pertanto è di notevole interesse mirare a poter agire su i potenziali fattori di rischio per prevenire lo sviluppo dell'AD. Sebbene i fattori di rischio genetici per l'AD siano ben noti, è stata dimostrata anche una varietà di fattori di rischio potenzialmente modificabili. Inoltre, a causa del forte impatto sui pazienti e sulle loro famiglie e la conseguente perdita di qualità della vita per il paziente, è fondamentale identificare come i singoli fattori modificabili potrebbero interagire al fine di ottimizzare gli approcci preventivi. Le attuali terapie approvate, come gli inibitori della colinesterasi e gli antagonisti dell'NMDA, offrono un aiuto limitato ^[1]. Esistono agenti più recenti che prendono di mira la patogenesi di malattie come l'AD, ma il costo e le incertezze sui loro effetti clinici attualmente ne limitano l'impatto ^[1]. Pertanto, è essenziale una migliore comprensione dei fattori di rischio modificabili. La Lancet Commission ha identificato un modello fatto da 12 fattori modificabili che possono influenzare gli esiti della demenza ^[2]. Nello studio Lancet, la poca istruzione, l'ipertensione, i problemi di udito, il fumo, l'obesità, la depressione, l'inattività fisica, il diabete, i contatti sociali poco frequenti, il consumo eccessivo di alcol, il trauma cranico e l'esposizione all'inquinamento atmosferico hanno contribuito collettivamente a circa il 40% del rischio di demenza ^[2]. Invece, i fattori che sono stati identificati come fattori che possono aiutare nella prevenzione dell'AD sono l'attività fisica regolare, il trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, diabete, iperlipidemia, obesità, sindrome metabolica), attività cognitivamente stimolanti, impegno sociale, una dieta sana per il cuore, smettere di fumare, gestire lo stress e la depressione, dormire a sufficienza, evitare gli anticolinergici, valutare i deficit sensoriali e limitare l'uso di alcol ^[3]. In uno studio che ha monitorato i pazienti con diabete di tipo 2 è stato visto che si aveva una minore incidenza di demenza in chi aveva uno stile di vita sano (assenza di fumo, consumo moderato di alcol, attività fisica regolare, dieta sana, sonno adeguato, comportamento meno sedentario e frequenti contatti sociali) ^[4]. Quando la demenza è già in atto, tuttavia, c'è un insieme più limitato di fattori che ne influenzano il decorso ^[5]. Uno dei risultati più importanti su i fattori che incidono sul rischio di demenza da malattia di Alzheimer o declino neurocognitivo più in generale è l'impatto di una "dieta mediterranea" ^[6,7,8,9] ricca di verdure, legumi, frutta, noci, cereali, e acidi grassi insaturi (principalmente olio d'oliva), con assunzione di pesce da moderata ad alta, assunzione da bassa a moderata di latticini, bassa assunzione di carne e acidi grassi saturi e uso regolare ma limitato di alcol ^[9]. La dieta mediterranea è associata a un minore accumulo della proteina beta-amiloide cerebrale nell'Australian Imaging, Biomarkers, and Lifestyle Study of Aging ^[10] e in uno studio della New York University School of Medicine/Weill Cornell Medical College ^[11], e inoltre ha limitato le diminuzioni del volume cerebrale totale in 3 anni dall'età di 73 a 76 anni in una coorte scozzese ^[12]. Quando la dieta mediterranea viene mescolata con la dieta "DASH" (Dietary Approaches to Stop Hypertension), definita dieta MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay), si osserva anche

un ridotto rischio di demenza ^[13,14]. Il MIND differisce dalla dieta mediterranea perché fa anche una separazione specifica per le verdure a foglia verde e le bacche, con la frutta esclusa, e il consumo di pesce viene ridotto da un giorno a 2-3 volte a settimana ^[15]. Ci sono meno prove dei benefici degli effetti della dieta nei pazienti con declino cognitivo esistente. Tuttavia, uno studio pilota ha riportato un effetto benefico di una dieta mediterranea arricchita con olio di cocco sulle prestazioni cognitive nelle persone con diagnosi di AD ^[16]. Un ridotto rischio di demenza è stato anche associato all'assunzione di una particolare dieta giapponese ^[17]. Inoltre, l'assunzione di una dieta sana, definita da una versione modificata dell'Alternative Healthy Eating Index, è stata associata a un ridotto rischio di avere un declino ≥ 3 punti sul punteggio Mini-Mental State Examination ^[18]. Lo studio finlandese Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) ha anche riferito che l'assunzione di una dieta sana è associata a una migliore stato cognitivo generale ^[19]. È stato anche dimostrato che un maggiore consumo di verdure a foglia verde è associato a un minore decadimento cognitivo nel Memory and Aging Project ^[20], nonché a un ridotto rischio di declino cognitivo lieve (MCI) nel China Longitudinal Aging Study ^[21]. Le diete ricche di frutta e verdura sono anche associate a migliori prestazioni cognitive negli anziani in un ampio studio europeo ^[22], risultati simili si sono ottenuti anche in un ampio studio condotto negli Stati Uniti ^[23], confermati anche in una meta-analisi ^[24]. Questi effetti si osservano anche per il disturbo cognitivo soggettivo ^[25]. Le diete ricche di agrumi sono anche associate a un ridotto rischio di demenza in uno studio di "coorte" giapponese ^[26]. Tra i fattori dietetici specifici, anche l'acido docosaesaenoico (DHA) e gli acidi grassi omega-3, che sono compresi nella dieta mediterranea, sono stati associati a un ridotto rischio di demenza ^[27]. Nello studio di Framingham, una quantità maggiore di DHA nei globuli rossi era associata a un rischio ridotto sia di demenza AD che di tutte le altre forme di demenza che insorgono per tutte le altre cause ^[28]. Una maggiore quantità di DHA è anche associata a una diminuzione dei cambiamenti strutturali nell'imaging cerebrale in individui cognitivamente non compromessi e omozigoti per l'allele APOE $\epsilon 4$ ^[29]. Tra i portatori di APOE $\epsilon 4$ si osservano anche la conservazione della funzione di memoria e un ridotto carico di amiloide ^[30], ed è stato anche osservato in questi soggetti un ridotto rischio di declino cognitivo in seguito a somministrazione di un pasto a settimana di frutti di mare e acidi grassi n-3 a catena lunga ^[31]. Una maggiore prestazione nelle prove di intelligenza è stata associata a una maggiore quantità di assunzione di acido alfa-linolenico, acido stearidonico e acido eicosatrienoico tra gli acidi grassi omega-3 in una popolazione di individui anziani sani ^[32], e nel Doetinchem Cohort Study è stato dimostrato che una maggiore assunzione di acido alfa-linolenico era associata a un declino cognitivo più lento sia a livello di cognizione globale che di memoria negli individui di età media e avanzata ^[33]. Tuttavia, ancora una volta, gli effetti sono più limitati se la demenza è già conclamata. Uno studio randomizzato, controllato con placebo, in cui si facevano assumere dosi elevate di acidi grassi omega-3, incluso il DHA, non ha mostrato benefici nei pazienti che avevano già sviluppato la malattia di Alzheimer ^[34]. Nonostante gli esiti negativi negli studi su pazienti con declino cognitivo

conclamato, tuttavia, le revisioni suggeriscono che l'integrazione di acidi grassi nei portatori di APOE ε4 potrebbe essere promettente per la prevenzione ^[35]. Diversi studi hanno anche identificato l'aumento dello stress nel corso della vita come fattore di rischio per lo sviluppo dell'AD. Studi sugli animali in particolare nei topi sottoposti a stress prolungato ha promosso l'accumulo di livelli potenzialmente patogeni di proteine tau fosforilate attraverso l'attivazione indotta dai glucocorticoidi sui recettori del fattore di rilascio della corticotropina ^[36]. Studi in ambito clinico hanno mostrato che i soggetti più inclini a soffrire di stress psicologico mostravano anche il doppio della probabilità di sviluppare l'AD ^[37]. Per l'associazione tra maggiore assunzione di acidi grassi omega-3 e minor rischio di sviluppo di AD, sono stati proposti diversi meccanismi. Un potenziale meccanismo è che gli acidi grassi omega-3 portino ad un aumento della proteina SorLA conosciuta anche come LR11, una specifica proteina di smistamento all'interno del cervello, che si trova a bassi livelli nei pazienti con AD ^[38]. Inoltre, diversi studi hanno scoperto che le ossilipine derivate dagli acidi grassi omega-3 (ad esempio, prostaglandine e resolvine) hanno proprietà antinfiammatorie che sono associate a una diminuzione delle citochine infiammatorie sieriche e successivamente proteggono il parenchima cerebrale dallo stress ossidativo ^[39,40]. Uno studio più recente ha dimostrato che l'integrazione di acidi grassi omega-3 nei topi alimentati con una dieta ricca di carboidrati raffinati ha portato alla diminuzione di livelli elevati di citochine infiammatorie sieriche e ha prevenuto i deficit cognitivi che invece si avevano nei topi con una dieta a base di carboidrati ma senza l'integrazione di omega-3. ^[41]. Pertanto, ci sono prove considerevoli a sostegno dell'idea che lo stress e una dieta povera di acidi grassi omega-3 siano fattori di rischio per lo sviluppo dell'AD. Gli studi sopra menzionati suggeriscono che la componente antinfiammatoria degli acidi grassi omega-3 può essere un meccanismo primario nella prevenzione dell'AD. Nel riconoscere che lo stress fa aumentare i mediatori dell'infiammazione e gli acidi grassi omega-3 fanno diminuire le citochine infiammatorie, ulteriori indagini sulle interazioni tra i fattori di rischio potrebbero quindi essere particolarmente importanti. Questo concetto dell'interazione tra fattori di rischio è stato dimostrato in precedenza per la sindrome metabolica, dove appunto alcuni fattori si combinano tra loro e portano ad un aumento del rischio di malattie cardiovascolari e demenza ^[42]. Sfruttando questi principi, sono stati sviluppati modelli per prevedere il rischio di sviluppare la demenza sulla base dell'esame di un'ampia serie di fattori di rischio, inclusi i fattori vascolari ^[43]. Tuttavia, la maggior parte degli studi si è concentrata su fattori di rischio individuali o su una combinazione di un'ampia gamma di fattori in una vasta popolazione e pochi hanno esaminato specificamente l'interazione di una coppia specifica di fattori. A causa dell'importanza della potenziale interazione tra i fattori di rischio, il nostro team ha condotto uno studio pilota per iniziare ad affrontare questo problema, indagando se l'assunzione alimentare di omega-3 e l'esposizione a fattori di stress interagissero fra loro per influenzare il rischio di MA.

METODI

Per condurre questo studio pilota che esamina la relazione tra l'esposizione a fattori di stress e l'assunzione di omega-3 nella dieta, abbiamo reclutato soggetti con la malattia di Alzheimer (n = 19) e soggetti di controllo sani (N = 23) di età compresa tra 55 e 85 anni abbinati sia per età che per sesso, con metà femmine e metà maschi in entrambi i gruppi. I soggetti con AD sono stati reclutati dalla Clinica per i disturbi della memoria dell'Università del Missouri e sono stati inclusi se soddisfacevano i criteri dell'Istituto nazionale di disturbi neurologici e comunicativi, dell'ictus, della malattia di Alzheimer e dei disturbi correlati ad una probabile AD, insieme alla presenza di un punteggio di 10-24 sul Mini-esame dello stato mentale. I soggetti di controllo sani sono stati successivamente reclutati mediante ricerca con volantini e passaparola nella comunità e abbinati per età e sesso. Lo studio è stato condotto secondo le linee guida della Dichiarazione di Helsinki e l'approvazione è stata chiesta dall'Health Sciences Review Board dell'Università del Missouri. Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti coinvolti nello studio. Per valutare lo stress, i partecipanti sono stati valutati mediante la Holmes Rahe Readjustment Rating Scale, che è un questionario di 43 voci che valuta le esperienze di vita stressanti negli ultimi 12 anni di vita del partecipante^[44]. Un punteggio superiore a 150 sulla scala Holmes-Rahe suggerisce un aumento del rischio del 50% di avere una malattia correlata allo stress, mentre punteggi superiori a 300 suggeriscono un aumento del rischio dell'80%^[45]. In questo sondaggio, ai partecipanti viene fornito un elenco di 43 principali fattori di stress della vita e viene chiesto in merito alla presenza o all'assenza di ciascuno di questi fattori di stress. A ciascun fattore di stress viene assegnato un punteggio, con la morte di un coniuge che riceve un punteggio di 100; divorzio, 72; separazione coniugale, 65; decesso di un familiare stretto, 63; fino alla violazione della legge pari a 11^[45]. Mentre l'effetto dello stress sulla salute era più importante nei precedenti 6-12 mesi prima della malattia^[45], abbiamo esteso il periodo di tempo delle indagini sullo stress a 12 anni, poiché quello era il periodo di tempo per il quale lo stress è stato riscontrato essere associato con AD in lavori precedenti^[37]. Come primo tentativo per esaminare l'influenza dell'assunzione con la dieta degli omega-3, i partecipanti hanno anche completato un questionario sulle abitudini alimentari (FFQ) di 152 voci^[46] che analizzava la loro dieta in modo da quantificare la stima giornaliera in grammi di omega-3 contenuto negli acidi grassi dei vari alimenti per singola porzione assunti nell'ultimo mese^[47]. L'FFQ chiedeva con questo sondaggio ai partecipanti se avevano consumato porzioni piccole, medie o grandi. Una porzione piccola è ½ di una porzione, una porzione media è una porzione e una porzione grande è 1½ porzione. Per carne, pollame e frutti di mare, una porzione media era equivalente a 3 once (85 gr circa). Gli alimenti sono stati classificati in nove categorie, tra cui frutti di mare, carne, uova, latte e latticini, verdura, frutta, prodotti a base di cereali, grassi/oli e legumi. Le otto risposte relative alla frequenza di assunzione erano nessuna, una volta al mese, <una volta alla settimana, 1-2 volte alla settimana, 3-4 volte alla settimana, 5-6 volte alla settimana, ogni giorno e >una volta al giorno. L'USDA National Nutrient Database for Standard Reference e l'ESHA Food Processor sono stati utilizzati per identificare gli alimenti contenenti ≥10 mg

di acidi grassi omega-3/porzione media. Le istruzioni per l'uso del FFQ includevano una guida stampata che mostrava il pugno, il palmo, la mano e le dita per stimare le dimensioni delle porzioni ^[46]. L'FFQ ha dimostrato di essere una misura affidabile (coefficiente alfa = 0,83) e valida (correlazione dell'assunzione di acidi grassi omega-3 utilizzando i richiami alimentari e FFQ = 0,42) dell'assunzione di acidi grassi omega-3 in varie razze e popolazioni ^[46,47,48,49,50,51]. Tutti i sondaggi per i pazienti con AD sono stati completati da un caregiver che è stato con il paziente per un periodo di tempo prolungato. Per esaminare se l'assunzione di omega-3 interagisse con il potenziale rischio di stress, sono stati eseguiti t-test per confrontare i punteggi dell'influenza degli acidi grassi omega-3 nella dieta tra i gruppi AD e di controllo nei partecipanti che avevano ottenuto un punteggio superiore a 150 (cioè stress elevato) come quelli che hanno ottenuto un punteggio inferiore a 150 (cioè, stress inferiore) sulla scala di valutazione di Holmes Rahe.

RISULTATI

In questo studio pilota, 10 pazienti con AD e 18 partecipanti del gruppo di controllo hanno ottenuto un punteggio superiore a 150 sulla scala Holmes-Rahe, indicando alti livelli di stress della vita. Per l'analisi dello stress elevato, l'assunzione stimata di acidi grassi omega-3 in grammi al giorno era significativamente più alta nel gruppo di controllo (media (M) = 1,27 ± 1,21 std dev) tra i partecipanti con maggiore esposizione a fattori di stress rispetto al gruppo AD (M = 0,615 ± 0,624 dev std) (test t di Student non accoppiato t = -1,78; p = 0,044). I restanti partecipanti hanno ottenuto un punteggio inferiore a 150 sulla scala di valutazione di Holmes-Rahe, indicando livelli inferiori di stress. Per l'analisi della condizione di bassi livelli di stress, non sono state rilevate differenze significative nell'assunzione stimata di acidi grassi omega-3 in grammi al giorno tra i gruppi AD (M = 0,97 ± 0,36 std dev) e i gruppi di controllo (M = 1,37 ± 0,94 std dev) (non appaiati Test t di Student t = 0,13, p = 0,45) per quelli con punteggi inferiori a 150 sulla scala di valutazione di Holmes-Rahe, che indica una minore esposizione a fattori di stress (Figura 1). Non c'era alcuna correlazione significativa tra i punteggi della Holmes-Rahe Readjustment Rating Scale e l'assunzione stimata di acidi grassi omega-3 nel gruppo AD (r di Pearson = -0,21, p = 0,4) o nei partecipanti del gruppo di controllo (r di Pearson = 0,027, p = 0,9).

[Fig.1].

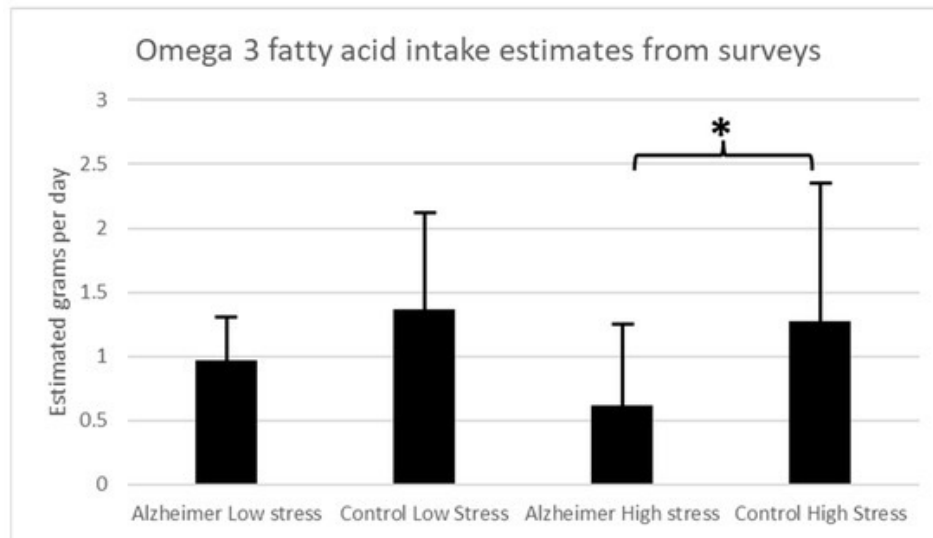


Figura 1. Livelli di acidi grassi omega-3 stimati in grammi al giorno sulla base di indagini dietetiche per pazienti affetti da AD e partecipanti del gruppo di controllo per quelli con elevata esposizione allo stress (>150 nell'indagine sullo stress) e bassa esposizione allo stress (<150 nell'indagine sullo stress). (* $p < 0,05$).

DISCUSSIONE

Per gli individui con una significativa esposizione allo stress della vita, l'assunzione giornaliera stimata di acidi grassi omega-3 era più alta tra gli individui non affetti da malattie neurodegenerative rispetto agli individui con AD. Questi risultati iniziano a suggerire che maggiori livelli di acidi grassi omega-3 nella dieta possono mitigare gli effetti dell'aumento dello stress nel corso della vita nello sviluppo dell'AD. La dimensione del campione è piccola, data la natura pilota dello studio, ma il fatto che una differenza possa essere rilevata con un campione così modesto evidenzia l'importanza di esaminare sistematicamente l'interazione tra i singoli fattori di rischio di MA negli studi futuri. Saranno necessari campioni più grandi per basarsi su questi risultati pilota per lo stress della vita e gli omega-3 nella dieta per confermare i risultati. Pertanto, questi risultati dovrebbero essere considerati preliminari. Inoltre, i campioni sono troppo piccoli per verificare ad esempio quelli che sono gli effetti della genetica come ad esempio l'allele APOE ε4, che sembra essere importante nell'impatto degli acidi grassi omega-3 sugli esiti della demenza^[35]. Inoltre, saranno necessari campioni più ampi per esaminare le relazioni dei risultati con la gravità dell'AD e le interazioni con l'età, il livello di istruzione e il sesso, nonché gli effetti dei farmaci e come questi interagiscono con i livelli ematici di omega-3. A causa della poca affidabilità dell'utilizzo di sondaggi sulla dieta, studi futuri dovrebbero verificare i livelli sierici di acidi grassi omega-3 ed espandere le strategie per convalidare la cronologia dell'esposizione allo stress, compreso l'uso di

sondaggi specificamente convalidati nell'ambito dell'AD. Poiché al momento non esiste una cura per l'AD, massimizzare la prevenzione dell'AD riducendo al minimo i rischi modificabili è fondamentale per ridurre la morbilità e la mortalità correlata all'AD. Mentre la modifica di un singolo fattore di rischio può avere un impatto modesto, affrontare più fattori di rischio può essere più efficace. Questa ipotesi è supportata dagli studi che dimostrano l'effetto protettivo della dieta mediterranea, che include molteplici potenziali fattori protettivi incorporati in un piano dietetico, nel ridurre il rischio di AD. La letteratura supporta una gamma di fattori di rischio modificabili per lo sviluppo di AD^[1,2,3]. Tuttavia, ciò che possiamo affermare con certezza rimane piuttosto limitato. Questa rimane un'area importante che può avere un impatto sui pazienti e sulle loro famiglie. In generale, l'evidenza di potenziali ruoli preventivi è più forte che per l'intervento dopo che il deterioramento cognitivo esiste già. Tra le diete specifiche, l'evidenza è più forte per i ruoli preventivi della dieta mediterranea e della dieta MIND, e analogamente, tra specifici componenti dietetici, l'evidenza è più forte per un ruolo preventivo degli acidi grassi omega-3. Anche l'esposizione allo stress e i fattori cardiovascolari sono importanti. Il lavoro futuro deve esaminare le interazioni tra fattori che possono avere effetti sinergici. È inoltre necessaria una migliore comprensione di come la prevenzione o gli interventi possano influenzare il declino cognitivo in generale, distinto specificamente da quello che si verifica in particolari malattie come l'AD, la causa più comune di demenza. Studi più ampi e sistematici che esaminino combinazioni di fattori di rischio individuali saranno fondamentali per mitigare il rischio di AD nella popolazione. Per iniziare ad affrontare questo problema, il nostro studio pilota suggerisce che l'assunzione di omega-3 nella dieta e l'esposizione allo stress possono interagire nel rischio di sviluppare l'AD. Nonostante alcuni limiti questo studio fornisce un primo passo nella direzione che può portare a comprendere le interazioni tra i singoli fattori modificabili nello sviluppo dell'AD.

Bibliografia

1. Beversdorf, D.Q.; Crosby, H.W.; Shenker, J.I. Complementary and alternative medicine approaches in Alzheimer disease and other neurocognitive disorders. *Mo. Med.* 2023, 120, 70–78
2. Livingston, G.; Huntley, J.; Sommerlad, A.; Ames, D.; Ballard, C.; Banerjee, S.; Brayne, C.; Burns, A.; Cohen-Mansfield, J.; Cooper, C.; et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020, 396, 413–446
3. Krivanek, T.J.; Gale, S.A.; McFeeley, B.M.; Nicastrì, C.M.; Daffner, K.R. Promoting Successful Cognitive Aging: A Ten-Year Update. *J. Alzheimers Dis.* 2021, 81, 871–920.
4. Wang, B.; Wang, N.; Sun, Y.; Tan, X.; Zhang, J.; Lu, Y. Association of Combined Healthy Lifestyle Factors With Incident Dementia in Patients With Type 2 Diabetes. *Neurology* 2022, 99, e2336–e2345
5. Loeffler, D.A. Modifiable, Non-Modifiable, and Clinical Factors Associated with Progression of Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* 2021, 80, 1–27
6. Moustafa, B.; Trifan, G.; Isasi, C.R.; Lipton, R.B.; Sotres-Alvarez, D.; Cai, J.; Tarraf, W.; Stickel, A.; Mattei, J.; Talavera, G.A.; et al. Association of Mediterranean Diet With Cognitive Decline Among Diverse Hispanic or Latino Adults from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *JAMA Netw. Open* 2022, 5, e2221982
7. Ballarini, T.; Melo van Lent, D.; Brunner, J.; Schröder, A.; Wolfgruber, S.; Altenstein, S.; Brosseron, F.; Buerger, K.; Dechent, P.; Dobisch, L.; et al. Mediterranean Diet, Alzheimer Disease Biomarkers and Brain Atrophy in Old Age. *Neurology* 2021, 96, e2920–e2932.
8. Andreu-Reinón, M.E.; Chirlaque, M.D.; Gavrila, D.; Amiano, P.; Mar, J.; Tainta, M.; Ardanaz, E.; Larumbe, R.; Colorado-Yohar, S.M.; Navarro-Mateu, F.; et al. Mediterranean Diet and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease in the EPIC-Spain Dementia Cohort Study. *Nutrients* 2021, 13, 700
9. Vassilaki, M.; Aakre, J.A.; Syrjanen, J.A.; Mielke, M.M.; Geda, Y.E.; Kremers, W.K.; Machulda, M.M.; Alhurani, R.E.; Staubo, S.C.; Knopman, D.S.; et al. Mediterranean Diet, Its Components, and Amyloid Imaging Biomarkers. *J. Alzheimers Dis.* 2018, 64, 281–290.
10. Rainey-Smith, S.R.; Gu, Y.; Gardener, S.L.; Doecke, J.D.; Villemagne, V.L.; Brown, B.M.; Taddei, K.; Laws, S.M.; Sohrabi, H.R.; Weinborn, M.; et al. Mediterranean diet adherence and rate of cerebral A β -amyloid accumulation: Data from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing. *Transl. Psychiatry* 2018, 8, 238.
11. Berti, V.; Walters, M.; Sterling, J.; Quinn, C.G.; Logue, M.; Andrews, R.; Matthews, D.C.; Osorio, R.S.; Pupì, A.; Vallabhajosula, S.; et al. Mediterranean diet and 3-year Alzheimer brain biomarker changes in middle-aged adults. *Neurology* 2018, 90, e1789–e1798
12. Luciano, M.; Corley, J.; Cox, S.R.; Valdés Hernández, M.C.; Craig, L.C.; Dickie, D.A.; Karama, S.; McNeill, G.M.; Bastin, M.E.; Wardlaw, J.M.; et al. Mediterranean-type diet and brain structural change from 73 to 76 years in a Scottish cohort. *Neurology* 2017, 88, 449–455.
13. de Crom, T.O.E.; Mooldijk, S.S.; Ikram, M.K.; Ikram, M.A.; Voortman, T. MIND diet and the risk of dementia: A population-based study. *Alzheimers Res. Ther.* 2022, 14, 8
14. Morris, M.C.; Tangney, C.C.; Wang, Y.; Sacks, F.M.; Barnes, L.L.; Bennett, D.A.; Aggarwal, N.T. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement.* 2015, 11, 1015–1022
15. Hosking, D.E.; Eramudugolla, R.; Cherbuin, N.; Anstey, K.J. MIND not Mediterranean diet related to 12-year incidence of cognitive impairment in an Australian longitudinal cohort study. *Alzheimers Dement.* 2019, 15, 581–589
16. de la Rubia Ortí, J.E.; García-Pardo, M.P.; Drehmer, E.; Sancho Cantus, D.; Julián Rochina, M.; Aguilar, M.A.; Hu Yang, I. Improvement of Main Cognitive Functions in Patients with Alzheimer's Disease after Treatment with Coconut Oil Enriched Mediterranean Diet: A Pilot Study. *J. Alzheimers Dis.* 2018, 65, 577–587
17. Lu, Y.; Matsuyama, S.; Sugawara, Y.; Sone, T.; Tsuji, I. Changes in a specific dietary pattern and incident dementia: A prospective cohort study. *Clin. Nutr.* 2021, 40, 3495–3502.
18. Smyth, A.; Dehghan, M.; O'Donnell, M.; Anderson, C.; Teo, K.; Gao, P.; Sleight, P.; Dagenais, G.; Probstfield, J.L.; Mente, A.; et al. Healthy eating and reduced risk of cognitive decline: A cohort from 40 countries. *Neurology* 2015, 84, 2258–2265.
19. Lehtisalo, J.; Levälähti, E.; Lindström, J.; Hänninen, T.; Paajanen, T.; Peltonen, M.; Antikainen, R.; Laatikainen, T.; Strandberg, T.; Soininen, H.; et al. Dietary changes and cognition over 2 years within a multidomain intervention trial-The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER). *Alzheimers Dement.* 2019, 15, 410–417
20. Morris, M.C.; Wang, Y.; Barnes, L.L.; Bennett, D.A.; Dawson-Hughes, B.; Booth, S.L. Nutrients and bioactives in green leafy vegetables and cognitive decline: Prospective study. *Neurology* 2018, 90, e214–e222
21. Li, W.; Sun, L.; Yue, L.; Li, G.; Xiao, S. The Association Between Eating Green Vegetables Every Day And Mild Cognitive Impairment: A Community-Based Cross-Sectional Study in Shanghai. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019, 15, 3213–3218.
22. Gehlich, K.H.; Beller, J.; Lange-Asschenfeldt, B.; Köcher, W.; Meinke, M.C.; Lademann, J. Consumption of fruits and vegetables: Improved physical health, mental health, physical functioning and cognitive health in older adults from 11 European countries. *Aging Ment. Health* 2020, 24, 634–641

23. Mao, X.; Chen, C.; Xun, P.; Daviglius, M.L.; Steffen, L.M.; Jacobs, D.R.; Van Horn, L.; Sidney, S.; Zhu, N.; Qin, B.; et al. Intake of Vegetables and Fruits through Young Adulthood Is Associated with Better Cognitive Function in Midlife in the US General Population. *J. Nutr.* 2019, 149, 1424–1433.
24. 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.
25. Yuan, C.; Fondell, E.; Bhushan, A.; Ascherio, A.; Okereke, O.I.; Grodstein, F.; Willett, W.C. Long-term intake of vegetables and fruits and subjective cognitive function in US men. *Neurology* 2019, 92, e63–e75.
26. Zhang, S.; Tomata, Y.; Sugiyama, K.; Sugawara, Y.; Tsuji, I. Citrus consumption and incident dementia in elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. *Br. J. Nutr.* 2017, 117, 1174–1180.
27. Wood, A.H.R.; Chappell, H.F.; Zulyniak, M.A. Dietary and supplemental long-chain omega-3 fatty acids as moderators of cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Eur. J. Nutr.* 2022, 61, 589–604.
28. Sala-Vila, A.; Satizabal, C.L.; Tintle, N.; Melo van Lent, D.; Vasan, R.S.; Beiser, A.S.; Seshadri, S.; Harris, W.S. Red Blood Cell DHA Is Inversely Associated with Risk of Incident Alzheimer's Disease and All-Cause Dementia: Framingham Offspring Study. *Nutrients* 2022, 14, 2408.
29. Sala-Vila, A.; Arenaza-Urquijo, E.M.; Sánchez-Benavides, G.; Suárez-Calvet, M.; Milà-Alomà, M.; Grau-Rivera, O.; González-de-Echávarri, J.M.; Crous-Bou, M.; Minguillón, C.; Fauria, K.; et al. DHA intake relates to better cerebrovascular and neurodegeneration neuroimaging phenotypes in middle-aged adults at increased genetic risk of Alzheimer disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2021, 113, 1627–1635.
30. Li, L.; Xu, W.; Tan, C.C.; Cao, X.P.; Wei, B.Z.; Dong, C.W.; Tan, L. A gene-environment interplay between omega-3 supplementation and APOE ϵ 4 provides insights for Alzheimer's disease precise prevention amongst high-genetic-risk population. *Eur. J. Neurol.* 2022, 29, 422–431.
31. Van de Rest, O.; Wang, Y.; Barnes, L.L.; Tangney, C.; Bennett, D.A.; Morris, M.C. APOE ϵ 4 and the associations of seafood and long-chain omega-3 fatty acids with cognitive decline. *Neurology* 2016, 86, 2063–2070.
32. Zamroziewicz, M.K.; Paul, E.J.; Zwillig, C.E.; Barbey, A.K. Determinants of fluid intelligence in healthy aging: Omega-3 polyunsaturated fatty acid status and frontoparietal cortex structure. *Nutr. Neurosci.* 2018, 21, 570–579.
33. Nooyens, A.C.J.; van Gelder, B.M.; Bueno-de-Mesquita, H.B.; van Boxtel, M.P.J.; Verschuren, W.M.M. Fish consumption, intake of fats and cognitive decline at middle and older age: The Doetinchem Cohort Study. *Eur. J. Nutr.* 2018, 57, 1667–1675.
34. Quinn, J.F.; Raman, R.; Thomas, R.G.; Yurko-Mauro, K.; Nelson, E.B.; Van Dyck, C.; Galvin, J.E.; Emond, J.; Jack, C.R., Jr.; Weiner, M.; et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: A randomized trial. *JAMA* 2010, 304, 1903–1911.
35. Yassine, H.N.; Braskie, M.N.; Mack, W.J.; Castor, K.J.; Fonteh, A.N.; Schneider, L.S.; Harrington, M.G.; Chui, H.C. Association of Docosahexaenoic Acid Supplementation with Alzheimer Disease Stage in Apolipoprotein E ϵ 4 Carriers: A Review. *JAMA Neurol.* 2017, 74, 339–347.
36. Rissman, R.A.; Lee, K.F.; Vale, W.; Sawchenko, P.E. Corticotropin-releasing factor receptors differentially regulate stress-induced tau phosphorylation. *J. Neurosci.* 2007, 27, 6552–6562.
37. Wilson, R.S.; Evans, D.A.; Bienias, J.L.; Mendes de Leon, C.F.; Schneider, J.A.; Bennett, D.A. Proneness to psychological distress is associated with risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 2003, 61, 1479–1485.
38. Ma, Q.L.; Teter, B.; Ubeda, O.J.; Morihara, T.; Dhoot, D.; Nyby, M.D.; Tuck, M.L.; Frautschy, S.A.; Cole, G.M. Omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid increases SorLA: LR11, a sorting protein with reduced expression in sporadic Alzheimer's disease (AD): Relevance to AD prevention. *J. Neurosci.* 2007, 27, 14299–14307.
39. Kiecolt-Glaser, J.K.; Belury, M.A.; Porter, K.; Beversdorf, D.Q.; Lemeshow, S.; Glaser, R. Depressive symptoms, omega-6: Omega-3 fatty acids, and inflammation in older adults. *Psychosom. Med.* 2007, 69, 217–224.
40. Kiecolt-Glaser, J.K.; Epel, E.S.; Belury, M.A.; Andridge, R.; Lin, J.; Glaser, R.; Malarkey, W.B.; Hwang, B.S.; Blackburn, E. Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length: A randomized controlled trial. *Brain Behav. Immun.* 2013, 28, 16–24.
41. Butler, M.J.; Deems, N.P.; Muscat, S.; Butt, C.M.; Belury, M.A.; Barrientos, R.M. Dietary DHA prevents cognitive impairment and inflammatory gene expression in aged male rats fed a diet enriched with refined carbohydrates. *Brain Behav. Immun.* 2021, 98, 198–209.
42. Ng, T.P.; Feng, L.; Nyunt, M.S.Z.; Feng, L.; Gao, Q.; Lim, M.L.; Collinson, S.L.; Chong, M.S.; Lim, W.S.; Lee, T.S.; et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia: Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. *JAMA Neurol.* 2016, 73, 456–463.
43. Pankratz, V.S.; Roberts, R.O.; Mielke, M.M.; Knopman, D.S.; Jack, C.R., Jr.; Geda, Y.E.; Rocca, W.A.; Petersen, R.C. Predicting the risk of mild cognitive impairment in the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* 2015, 84, 1433–1442.
44. Holmes, T.H.; Rahe, R.H. The Social Readjustment Rating Scale. *J. Psychosom. Res.* 1967, 11, 213–218.
45. Rahe, T.H.; Mahan, J.L.; Arthur, R.J. Prediction of near-future health change from subjects' preceding life changes. *J. Psychosom. Res.* 1970, 14, 401–406.

46. Ritter-Gooder, P.K.; Lewis, N.M.; Barber-Heidal, K.; Waltz-Hill, M. Development and pilot testing of an omega-3 fatty acid food frequency questionnaire. *J. Food Compos. Anal.* 2008, 21, S43-S49
47. Ritter-Gooder, P.K.; Lewis, N.M.; Heidal, K.B.; Eskridge, K.M. Validity and reliability of a quantitative food frequency questionnaire measuring n-3 fatty acid intakes in cardiac patients in the Midwest: A validation pilot study. *J. Am. Diet. Assoc.* 2006, 106, 1251-1255
48. Lora, K.R.; Lewis, N.M.; Eskridge, K.M.; Stanek-Krogstrand, K.; Ritter-Gooder, P. Validity and reliability of an omega-3 fatty acid food frequency questionnaire for first-generation Midwestern Latinas. *Nutr. Res.* 2010, 30, 550-557.
49. Ferguson, B.J.; Dovgan, K.; Severns, D.; Martin, S.; Marler, S.; Gross Margolis, K.; Bauman, M.L.; Veenstra-VanderWeele, J.; Sohl, K.; Beversdorf, D.Q. Lack of Associations Between Dietary Intake and Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder. *Front. Psychiatry* 2019, 10, 528
50. Lee, L.K.; Shahar, S.; Yusoff, N.A.M.; Chin, A.V. Validation of a food frequency questionnaire in assessing the omega-3 polyunsaturated fatty acids intake for Malays and Chinese elderly in Malaysia. *Sains Malays.* 2013, 42, 1625-1632.
51. Lane, K.E.; Li, W.; Smith, C.; Derbyshire, E. The bioavailability of an omega-3-rich algal oil is improved by nanoemulsion technology using yogurt as a food vehicle. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2014, 49, 1264-1271