

# LA RELAZIONE TRA ACIDI GRASSI OMEGA-3 CON LA DEMENZA E IL DECADIMENTO COGNITIVO: PROVE DA STUDI PROSPETTICI DI COORTE CONDOTTI SU INTEGRAZIONE, DIETA E MARCATORI EMATICI. Approfondimento scientifico

*Wei et al. 2023; Journal of Clinical Nutrition. doi: 10.1016/j.ajcnut.2023.04.001.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523463204>*

In un recente studio pubblicato su The American Journal of Clinical Nutrition, i ricercatori hanno valutato l'associazione tra assunzione di acidi grassi polinsaturi omega-3, decadimento cognitivo e demenza. La malattia di Alzheimer (AD), malattia neurodegenerativa, è molto diffusa tra gli anziani e manca di terapie efficaci nonostante i ricercatori stiano investigando allo scopo di identificare fattori di rischio che potrebbero essere modificati per prevenire e/o ritardare l'insorgenza dell'AD. Gli Omega-3, ottenuti principalmente attraverso fonti alimentari come pesce e piante, migliorano lo sviluppo cerebrale e la cognizione e riducono l'infiammazione. Tuttavia, studi di tipo osservazionale hanno riportato risultati poco chiari sull'efficacia degli integratori di omega-3 nella prevenzione dell'AD, del decadimento cognitivo e della demenza. Inoltre, studi randomizzati controllati (RCT) hanno riportato la protezione limitata conferita dagli acidi grassi omega-3 contro l'AD e i disturbi cognitivi. Inoltre, studi che valutano le interazioni tra apolipoproteina E (APOE ε4) e omega-3 hanno riportato risultati contraddittori.

## **ABSTRACT**

Per aggiungere ai dati esistenti che mettevano in relazione gli acidi grassi essenziali omega-3 con il rischio di demenza, questo studio mirava a valutare la relazione longitudinale tra l'assunzione di acidi grassi essenziali omega-3 e i biomarcatori del sangue con il rischio di malattia di Alzheimer (AD), demenza o declino cognitivo. I dati longitudinali sono stati ottenuti da 1135 pazienti senza demenza nell'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). È stata valutata l'associazione tra l'assunzione di omega-3, i biomarcatori del sangue e l'incidenza di AD durante i 6 anni di follow-up. Inoltre, è stata eseguita una analisi di regressione di meta-analisi della meta-regressione per valutare le relazioni dose-risposta, lavorando su specifiche covariate come età, sesso, livello di istruzione, stato APOE ε4 e stato cognitivo per determinare i valori di rischio relativo (RR). Questi dati hanno contribuito a una meta-analisi necessaria per comprendere meglio e in maniera più approfondita eventuali associazioni. Sono state condotte interviste faccia a faccia per ottenere dati sulla storia dei disturbi medici e i soggetti sono stati sottoposti a

valutazione neuropsicologica e cognitiva all'inizio dello studio e al follow-up. I campioni di sangue sono stati ottenuti da tutti i partecipanti. Il team ha quantificato la composizione degli acidi grassi utilizzando la metabolomica della risonanza magnetica nucleare (NMR) di Nightingale Health e i metaboliti sierologici utilizzando la spettroscopia NMR. La diagnosi di AD si basava sui criteri dell'Istituto nazionale per i disturbi neurologici e comunicativi e l'ictus e dell'Associazione per i disturbi correlati (NINCDS-ADRDA). La demenza è stata diagnosticata utilizzando il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, quarta/quinta edizione (DSM-IV/DSM-V). Il decadimento cognitivo è stato valutato utilizzando la scala di esame dello stato mentale mini. I database Cochrane Library, PubMed ed EMBASE sono stati cercati, senza restrizioni linguistiche, fino al 17 marzo 2022, per studi di ricerca originali di tipo caso-controllo o di tipo coorte che valutassero le associazioni tra l'assunzione di omega-3 e i suoi biomarcatori, e la nuova insorgenza AD, decadimento cognitivo o demenza da qualsiasi causa. I dati sono stati estratti da due ricercatori indipendenti e le discrepanze sono state risolte da un terzo ricercatore. La qualità dello studio è stata valutata utilizzando la scala di valutazione della qualità di Newcastle-Ottawa (NOS). Per calcolare i rapporti di rischio (HR) è stata eseguita la modellazione del tipo di rischi proporzionali di Cox. I dati sull'integrazione alimentare sono stati ottenuti utilizzando questionari sull'assunzione di farmaci. Gli individui che assumevano integratori di omega-3 per più di 1,0 anni costituivano il gruppo "esposto", mentre gli altri comprendevano il gruppo "non esposto". Nella coorte ADNI, i soggetti che hanno assunto a lungo termine gli integratori di omega-3 hanno mostrato una riduzione del 64% del rischio di AD. Dopo la meta-analisi di 103.651 partecipanti, un livello di evidenza da moderato ad alto ha suggerito che l'assunzione con la dieta di acidi grassi essenziali omega-3 potrebbe ridurre il rischio di insorgenza di demenza e declino cognitivo di circa il 20%, in particolare per l'assunzione di acido docosaesaenoico (DHA). Per ogni incremento di 0,1 g al giorno di DHA o acido eicosapentaenoico (EPA), l'assunzione era associata a un rischio di declino cognitivo inferiore dell'8-9,9%. Inoltre, livelli di evidenza da moderati ad alti hanno indicato che livelli elevati di EPA plasmatico e DHA della membrana eritrocitaria erano associati a un minor rischio di declino cognitivo. Pertanto, questo studio mostra che l'assunzione a lungo termine con la dieta o l'integrazione di acidi grassi essenziali omega 3 può aiutare a ridurre il rischio di AD, demenza o declino cognitivo.

## **DISCUSSIONE**

Dati precedenti hanno collegato gli acidi grassi omega-3 al rischio di demenza. Abbiamo mirato a valutare le relazioni longitudinali dell'assunzione di acidi grassi polinsaturi omega-3 e i biomarcatori del sangue con il rischio di malattia di Alzheimer (AD), demenza o declino cognitivo. I dati longitudinali sono stati ricavati da 1135 partecipanti senza demenza (età media = 73 anni) nella coorte dell'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) per valutare le associazioni tra integrazione di acidi grassi omega-3 e biomarcatori del sangue con l'incidenza di AD durante i 6 anni di follow-up. È stata inoltre condotta una meta-analisi di studi di coorte pubblicati per testare le relazioni longitudinali dell'assunzione alimentare

di omega-3 e dei suoi marcatori periferici con demenza per tutte le cause o per declino cognitivo. Le analisi causali dose-risposta sono state condotte utilizzando il modello di meta-regressione dell'errore. Nella coorte ADNI, gli utilizzatori a lungo termine di integratori di acidi grassi omega-3 hanno mostrato un rischio ridotto del 64% di AD (rapporto di rischio: 0,36, intervallo di confidenza al 95%: 0,18, 0,72; P = 0,004). Dopo aver incorporato 48 studi longitudinali che hanno coinvolto 103.651 partecipanti, un livello di evidenza da moderato ad alto ha suggerito che l'assunzione con la dieta di acidi grassi omega-3 potrebbe ridurre il rischio di demenza dovuto a tutte le cause o per declino cognitivo di circa il 20%, in particolare per l'acido docosaesaenoico (DHA) (rischio relativo [RR]: 0,82, I2 = 63,6%, P = 0,001) e per gli studi aggiustati per lo stato APOE ε4 dell'apolipoproteina (RR: 0,83, I2 = 65%, P = 0,006). Ogni incremento di 0,1 g/giorno di assunzione di DHA o acido eicosapentaenoico (EPA) è stato associato a un rischio inferiore di declino cognitivo dell'8% ~ 9,9% (P lineare < 0,0005). Livelli di evidenza da moderati ad alti hanno indicato che livelli elevati di EPA plasmatico (RR: 0,88, I2 = 38,1%) e DHA della membrana eritrocitaria (RR: 0,94, I2 = 0,4%) erano associati a un minor rischio di declino cognitivo. L'assunzione con la dieta o l'integrazione a lungo termine di acidi grassi omega-3 possono aiutare a ridurre il rischio di AD o declino cognitivo.

## RISULTATI

Tra i partecipanti allo studio ADNI, il 46% era di sesso femminile e la durata media del follow-up era di 2,8 anni. Gli individui che hanno sviluppato l'AD hanno mostrato una tendenza al trasporto dell'apolipoproteina E. I consumatori di omega-3 a lungo termine hanno mostrato una riduzione del 64,0% del rischio di AD (HR 0,4). Livelli di evidenza medio-alti hanno indicato che l'assunzione dietetica di omega-3 potrebbe prevenire il decadimento cognitivo o la demenza per qualsiasi causa del 20,0%, in particolare per l'assunzione di acido docosaesaenoico (DHA) (RR 0,8), aggiustando per lo stato dell'apolipoproteina E (RR 0,8). L'analisi dose-risposta, comprendente rispettivamente 27.161 e 3.797 individui e casi, ha mostrato che ogni incremento di 0,10 g/giorno di assunzione di acido eicosapentaenoico (EPA) e DHA riduceva il rischio di decadimento cognitivo rispettivamente del 10% e dell'8,0%. Sono state ottenute evidenze di livello medio-alto per minori rischi di decadimento cognitivo tra gli individui con elevati livelli sierologici di EPA (RR 0,9) e DHA della membrana eritrocitaria (RR 0,9). Inizialmente, dopo aver esaminato gli studi e gli abstract ne sono stati identificati 18.230, di cui sono stati considerati 709 studi e, dopo una valutazione dettagliata, 48 studi sono stati considerati idonei per l'analisi, 31 dei quali sono stati considerati per la meta-analisi, comprendente 103.651 individui. Questo è stato poi ridotto a una meta-analisi di 18 studi comprendenti 46.548 individui, che hanno dimostrato che l'assunzione di omega-3 ha ridotto significativamente il rischio di decadimento cognitivo (RR 0,9), specialmente dopo aggiustamento per lo stato dell'apolipoproteina E (RR 0,8). L'assunzione con la dieta di DHA ha ridotto il rischio di demenza e AD rispettivamente del 27% e del 24%. Il rischio di decadimento cognitivo tra gli anziani di età pari o superiore a 65 anni è stato ridotto significativamente del 23,0%.

## **CONCLUSIONI**

Nel complesso, i risultati dello studio hanno mostrato che l'uso di acidi grassi polinsaturi omega-3 ha ridotto significativamente il rischio di AD, con probabili effetti di moderazione dell'apolipoproteina E, in modo dose-dipendente, specialmente tra i consumatori a lungo termine. I risultati della meta-analisi hanno rafforzato la relazione tra omega-3 e i loro livelli di biomarcatori periferici con demenza, decadimento cognitivo o AD. Gli autori hanno proposto che un grammo al giorno potrebbe essere considerato la dose soglia per l'assunzione di omega-3 per prevenire il decadimento cognitivo. I livelli sierologici di DHA ed EPA e i livelli eritrocitari di DHA devono essere esaminati regolarmente tra gli individui a rischio elevato di AD. Tuttavia, devono essere condotti studi futuri per migliorare la comprensione delle interazioni gene-ambiente nell'assunzione di omega-3.