



Revisión

Contribución de los Ácidos Grasos Omega-3 para la Memoria y la Función Cognitiva

Dan L. Waitzberg^{1,2}, Priscila Garla²

¹Departamento de Gastroenterología de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo. ²Laboratorio de Investigación Médica LIM 35 – FMUSP. Brasil.

Resumen

Una disminución de la función cognitiva y de la memoria se considera que es una consecuencia normal del envejecimiento. Los ácidos grasos omega-3 poliinsaturados son cada vez más propuestos como suplementos dietéticos con la capacidad de reducir el riesgo de deterioro cognitivo, incluyendo la enfermedad de Alzheimer (EA).

Objetivo: Estudiar el efecto de los omega-3 en el deterioro cognitivo a través de la revisión de estudios recientes de observación, intervención y experimentales.

Métodos: Se realizó una búsqueda en PubMed, Medline, Cochrane y Embase para los estudios epidemiológicos y clínicos en la literatura internacional que utilizan combinaciones de las siguientes palabras clave: “la enfermedad de Alzheimer”, “deterioro cognitivo leve”, “función cognitiva”, “factores dietéticos”, “ácidos grasos omega-3”, “EPA y DHA”.

Conclusiones: Los estudios han demostrado el papel protector de los ácidos grasos omega-3 en el deterioro cognitivo leve, demencia y en el riesgo y la progresión de la enfermedad de Alzheimer en los adultos mayores. Se necesitan más estudios para comprender el mecanismo de acción de los ácidos grasos omega-3 sobre la cognición. Las dosis, la composición de cápsulas de EPA y DHA y el tiempo de suplementación deben ser explorados.

(Nutr Hosp. 2014;30:467-477)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7632

Palabras clave: Ácidos grasos omega-3. EPA y DHA. Enfermedad de Alzheimer. Función cognitiva. Demencia.

Lista de Abreviaturas:

IBGE: Instituto Brasileño de Geografía y Estadística.

EPA: Eicosapentanoico.

DHA: Docosaheptanoico.

Correspondencia: Dan L. Waitzberg.
Av. Dr. Arnaldo, 455
Cerqueira César - Sala 2208
CEP: 01246903 - São Paulo - SP - Brasil
E-mail: dan@ganep.com.br, prigarla@gmail.com

Recibido: 27-V-2014.
Aceptado: 28-VI-2014.

CONTRIBUTION OF OMEGA-3 FATTY ACIDS FOR MEMORY AND COGNITIVE FUNCTION

Abstract

A decline in memory and cognitive function is considered to be a normal consequence of aging. Polyunsaturated omega-3 fatty acids are increasingly proposed as dietary supplements with the ability to reduce the risk of cognitive decline, including Alzheimer’s disease (AD).

Aim: To study the effect of omega-3 on cognitive decline through the review of recent observational, interventional, and experimental studies.

Methods: We conducted a Pubmed, Medline, Cochrane and Embase search for epidemiological and clinical studies in the international literature using combinations of the following keywords: “Alzheimer’s disease”, “mild cognitive impairment”, “cognitive function”, “dietary factors”, “omega-3 fatty acids”, “EPA and DHA”.

Conclusions: Studies have shown the protective role of omega-3 fatty acids in mild cognitive impairment, dementia, and the risk and progression of Alzheimer’s disease in the elderly. Further studies are needed to understand the mechanism of action of omega-3 fatty acids on cognition. Doses, composition of EPA and DHA capsules and time of supplementation should be explored.

(Nutr Hosp. 2014;30:467-477)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7632

Key words: Omega-3 fatty acids. EPA and DHA. Alzheimer’s disease. Cognitive function. Dementia.

CAMCOG: Test Cognitivo de Cambridge.

MMS: Mini-Examen del Estado Mental.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

ApoE: Apolipoproteína E.

AG n-3: Ácidos Grasos Omega-3.

AGPI: Ácidos Grasos de cadena longa Poliinsaturados.

ALA: Alfa-linolenico.

AA: Ácido Araquidónico.

PGE2: Prostaglandina E2.

PGE3: Prostaglandina E3.

LTB5: Leucotrieno B5.

LTB4: Leucotrieno B4.

TX2: Tromboxano 2.

TX3: Tromboxano 3.
PAF: Factor de Agregación Plaquetaria.
IL-6: Interleuquina -6.
TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral-alfa.
IL-1 β : Interleuquina -1 beta.
IL-10: Interleuquina -10.
PPAR- γ : Receptor gama Activado por Proliferador de Peroxisoma.
NF- κ B: Factor de Transcripción Nuclear.
DCL: Deterioro Cognitivo Leve.
E-EPA: Etil EPA.
RBANS: versión japonesa de la prueba de evaluación del estado neuropsicológico.
CIBIC-plus: Escala de Alteraciones Comportamentales.
ADAS-cog: Escala de Avaluación de la Enfermedad de Alzheimer.
ARCD: Test de Deterioro Cognitivo Relacionado con la Edad.
AL: Alfa-lipoico.
AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria.

Introducción

Envejecimiento

Los datos epidemiológicos y demográficos muestran la creciente población de edad avanzada en el mundo. En Brasil, según el Instituto Brasileño de Geografía y Estadística (IBGE), se espera que la población de edad avanzada pase de 14,9 millones (7,4 % de la población total) en 2013 para 58.4 millones (26.7 % del total) en 2060. En el mismo período, se espera que la esperanza de vida en Brasil pase de los actuales 75 años a los 81 años¹.

El crecimiento de la población de edad avanzada está relacionado, en parte, a la disminución de la fecundidad de la población fértil y a la mayor longevidad de las personas mayores. Este aumento de la supervivencia se ha logrado gracias a los avances médicos y tecnológicos, mayor nivel educativo y la mejora de las condiciones de higiene y de alimentación.^{1,2}

La preocupación actual es garantizar el envejecimiento con calidad de vida, permitiendo a las personas mayores disfrutar plenamente de las posibilidades que la vida les pueda ofrecer.

El envejecimiento fisiológico incluye alteraciones en las funciones mentales y orgánicas, debido exclusivamente a los efectos de la edad avanzada sobre el cuerpo. La senescencia es el proceso natural de envejecimiento humano que compromete gradualmente aspectos físicos, funcionales y cognitivos. Pacientes de edad avanzada a menudo sufren, junto al envejecimiento, enfermedades degenerativas crónicas y / o infecciosas que agravan la reducción de sus reservas y funciones orgánicas. Estas condiciones pueden afectar negativamente el estado nutricional del individuo, de por sí potencialmente empobrecido. Son varios condicionantes

para la desnutrición en los adultos mayores, entre ellos una menor autonomía en la adquisición, preparación y consumo de nutrientes, gusto alterado, cuando se evitan las frutas, verduras, granos, carnes y pescados, prefiriendo los alimentos semi-blandos, de fácil digestión.^{3,4} La ingesta de una dieta desequilibrada, baja en minerales, vitaminas, de bajo contenido de proteínas y lípidos, aunque rica en hidratos de carbono, puede traducirse en marcos de obesidad sarcopénica e, incluso, de malnutrición proteico-energética. La desnutrición o riesgo nutricional en las personas de edad avanzada a partir de los 60 años puede llegar hasta el 48% y puede evolucionar después de los 75 años con la prevalencia de micro deficiencias de nutrientes, deshidratación, debilidad, fatiga, apatía, disminución de la fuerza muscular, infección inmunosupresora, pérdida ósea, factores que incrementan el riesgo de morbilidad y mortalidad.³

Un buen estado nutricional, obtenido con el aporte equilibrado de nutrientes, puede contribuir a la promoción de la salud, el mantenimiento de la independencia y la autonomía de las personas mayores y la mejora de su calidad de vida.⁴

El envejecimiento cognitivo puede ser visto como un deterioro gradual y progresivo de la función cognitiva asociada con el envejecimiento normal. Esta disminución se ha atribuido a los cambios relacionados con la disminución del volumen, la vascularización y la integración funcional del cerebro. La tasa de declive cognitivo en los ancianos puede variar, lo que motiva los esfuerzos para identificar factores ambientales modificables como el ejercicio físico, la alimentación saludable y el apoyo social que, cuando se aplican, pueden ayudar a reducir el envejecimiento cognitivo.²

El estado cognitivo también puede ser influenciado por varios factores, incluyendo la herencia genética y sus polimorfismos, calidad de vida, las enfermedades crónico-degenerativas, cerebrales y sistémicas, y también por nutrientes específicos.⁵ Entre los nutrientes, sobresalen, en los últimos años, los derivados de aceites de peces marinos, a saber, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de tipo omega-3, Eicosa-pentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA).

El objetivo de esta revisión es estudiar el efecto de los ácidos grasos EPA y DHA en la prevención, el retraso y tratamiento de los trastornos cognitivos en las personas mayores. Se buscaron estudios en las bases de datos de *Pubmed*, *Medline*, *Cochrane* y *Embase* usando las siguientes palabras clave: “la enfermedad de Alzheimer”, “deterioro cognitivo leve”, “función cognitiva”, “factores de la dieta”, “ácidos grasos omega-3”, “EPA y DHA”.

La función cognitiva: pruebas y evaluación

La función cognitiva puede ser evaluada por tests específicos usados comúnmente en la práctica clínica para ayudar en el diagnóstico de demencia.⁶ Entre los

Tabla I

Pruebas de evaluación cognitivas aplicadas en ancianos sanos, los pacientes con demencia y la enfermedad de Alzheimer.⁷⁻¹⁰

<i>Ensayos</i>	<i>Formas de Medición</i>
CAMCOG ⁷	Aplicación de las puntuaciones de la orientación, el lenguaje, la memoria, la atención, el cálculo, la función ejecutiva y la percepción.
Escala Blessed ⁸	Evaluación de la dependencia del paciente en relación con las actividades diarias, el cambio de hábitos y trastornos de conducta, fácil de usar y capaz de ser realizado por el proveedor de cuidado mismo.
MMSE ⁹	Aplicación de las puntuaciones de la orientación espacial, temporal y memoria inmediata y de evocación, el cálculo, el lenguaje, la denominación, la repetición, la comprensión, la escritura y copias de dibujos.
Fluidez verbal ¹⁰	Evaluación de la capacidad de almacenamiento de la memoria, la capacidad de recuperar la información almacenada en memoria y del procesamiento de las funciones realizadas (habilidad de organizar pensamientos y estrategias utilizadas para buscar palabras).

más utilizados están la prueba cognitiva Cambridge (CAMCOG), la escala de Blessed, Mini Examen de Estado Mental (MMSE por sus siglas en inglés) y la prueba de fluidez verbal, que se describen brevemente en la tabla I⁷⁻¹⁰.

El MMSE es una herramienta para la evaluación de la función cognitiva más utilizada en todo el mundo. Se trata de una escala simple, de rápida implementación y puede ser administrada por otros profesionales de la salud, no necesariamente médicos. Se compone de varias preguntas, agrupadas en siete categorías, cada una de ellas con el objetivo de evaluar las funciones cognitivas específicas: orientación al tiempo (5 puntos), la orientación al lugar (5 puntos), el registro de tres palabras (3 puntos), la atención y el cálculo (5 puntos), el recuerdo de tres palabras (3 puntos), lenguaje (8 puntos), y la capacidad constructiva visual (1 punto). La puntuación MMSE oscila entre un mínimo de 0 y un total máximo de 30 puntos⁹.

Para evaluar los resultados, se utilizan las puntuaciones por encima de 27 puntos para clasificar como normal, y menor o igual a 24 puntos para la demencia. En los estudios clínicos y epidemiológicos analizados en esta revisión se utilizó el MMSE generalmente como una herramienta de evaluación.

La dieta, el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer (EA)

Una dieta equilibrada y la ingesta de nutrientes específicos se han asociado con un menor riesgo de desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad, incluyendo la demencia y la enfermedad de Alzheimer⁵.

La demencia es un síndrome progresivo y debilitante que se manifiesta como pérdida de memoria, problemas de lenguaje y dificultad para realizar actividades diarias¹¹. Ella ha sido asociada con alteración de factores genéticos y ambientales. Su prevalencia aumenta rápidamente en todo el mundo y representa

un serio desafío para la salud pública. Se estima que, en el planeta, hasta 2040, más de 80 millones de personas se verán afectadas por la demencia, con más del 70 % de estas personas en los países de bajos ingresos. La enfermedad afecta principalmente a las personas mayores, pero también puede ocurrir en personas jóvenes^{11,12}.

El tipo más común de demencia es la enfermedad de Alzheimer (EA). Esta enfermedad se inicia furtivamente y progresa durante los años, comprometiendo la memoria, las características personales y, en última instancia, la vida misma del paciente¹². Se estima que la EA puede ocurrir en uno de cada tres individuos por encima de los 85 años. En Brasil, la prevalencia de demencia en la población mayor de 65 años se midió en el 7,1 %, y la EA representó el 55 % de los casos. El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y mortal que se manifiesta por el deterioro cognitivo y de la memoria, el comprometimiento progresivo de las actividades de la vida diaria, más allá de una variedad de síntomas neurológicos y psiquiátricos y alteraciones de comportamiento¹¹.

Los factores de riesgo bien establecidos para la EA son la edad y los antecedentes familiares (el riesgo aumenta con el número creciente de familiares de primer grado portadores de la enfermedad). La etiología de la EA sigue siendo difícil de alcanzar, si bien se ha logrado un progreso considerable en la comprensión de sus mecanismos bioquímicos y genéticos¹¹. Se supone que la aglutinación de proteínas cerebrales sea importante. La presencia extracelular de placas seniles, que representan racimos de fragmentos de proteínas β -amiloide retorcidas al lado de ovillos neurofibrilares intracelulares, que constan de la proteína tau, tienen gran importancia en la patogénesis de la EA. La mayoría de las formas familiares de la enfermedad se asocia con alta producción de la proteína tau. Se identificaron algunas proteínas que constituyen las marañas neurofibrilares, más particularmente la proteína tau hiperfosforilada y la ubiquitina, pero la

relación entre la formación de placas, la formación de ovillos neurofibrilares y la lesión celular permanece incierta. Se sabe que el alelo E4 del gen de la apolipoproteína E (ApoE), proteína plasmática situada en el cromosoma 19, es aproximadamente tres veces más frecuente en las personas con EA que en los sujetos-control emparejados por edad. Además, personas homocigóticas para el gen tienen mayor riesgo de sufrir la enfermedad que las no homocigotas¹³. Sin embargo, la especificidad y la sensibilidad de la prueba de ApoE4 son demasiado bajas para permitir su uso como una prueba de detección en la población general^{12,13}.

El ritmo de la investigación en esta área es rápido y prometedor, y es probable que nuevos resultados de investigaciones permitan tratamientos más eficaces en el futuro.

La enfermedad de Alzheimer puede ser clasificada como de aparición temprana, de inicio tardío y también como otras formas de enfermedad. El diagnóstico clínico requiere un rastreo inicial que incluye la evaluación de los estados depresivos y pruebas de laboratorio, con particular énfasis en la función de la tiroides y los niveles séricos de vitamina B12. El diagnóstico del paciente EA con problemas de memoria se basa en la identificación de los cambios cognitivos específicos. Así, se hacen exámenes físicos y neurológicos cuidadosos acompañados de la evaluación del estado mental para identificar los déficits en la memoria, en el lenguaje y en la visión espacial¹³.

El tratamiento ideal de la EA es multidisciplinario para cubrir los diversos signos y síntomas de la enfermedad y las peculiaridades de comportamientos específicos. La terapia de medicamentos tiene como objetivo promover la estabilización del deterioro cognitivo, del comportamiento y del rendimiento de las actividades de la vida diaria (o modificar manifestaciones de la enfermedad), con nivel mínimo de efectos adversos¹⁴. Debido a que la EA se asocia con déficit colinérgico, la principal línea de tratamiento de medicamentos es basada en los inhibidores de la acetilcolinesterasa, con el objetivo de aliviar los síntomas, pero aún no existe una cura permanente para la enfermedad¹³.

Los ácidos grasos omega-3 (AG n- 3) y sus propiedades

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI) de la familia omega-3, n-3 o ω -3, son de gran importancia para la función neuronal¹⁴. Ellos y los AGPIs de la familia omega-6 son los componentes de las membranas plasmáticas y participan en la modulación de procesos importantes tales como de la transmisión de señales, la inflamación, la inmunidad y el estrés oxidativo^{15,16}.

El tipo de AG que ingerimos en nuestra dieta habitual ejerce intensa influencia sobre el perfil lipídico de las membranas celulares. Así, la proporción de los

diferentes tipos de ácidos grasos en la membrana celular se cambia rápidamente en dependencia de la grasa de la dieta ingerida¹⁷. Los ácidos grasos ω -3 y ω -6 se localizan en la posición sn-2 de los fosfolípidos de la membrana celular y pueden influir en su estructura y función^{15,16}.

El AGPI ω -3 esencial es el ácido alfa-linolénico (ALA), que se encuentra en los vegetales. La conversión de ALA en sus metabolitos más activos, tales como los AGPIs eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), es muy baja. Las fuentes dietéticas de EPA y DHA son las algas y peces marinos de aguas profundas y frías, ejemplificados en la tabla II¹⁸. Hay una mayor avidez de la membrana celular por la incorporación de AGPI ω -3 que de AG ω -6 monoinsaturados y saturados¹⁵⁻¹⁷.

Después de su ingestión y incorporación en las membranas celulares, el ácido eicosapentaenoico (EPA) participa directamente en la respuesta inflamatoria, en una competición dependiente del sustrato, por las mismas vías enzimáticas (lipoxigenasa y ciclooxigenasa) que el ácido araquidónico (AA) de la familia AGPI n-6, para la síntesis de poderosas moléculas bioactivas llamadas, juntas, de eicosanoides^{15-17,19}. Particularmente, los eicosanoides de serie impar derivados de EPA, tales como la prostaglandina (PG) E3, el leucotrieno (LT) B5 y el tromboxano (TX) 3, tienen potencial inflamatorio significativamente más bajo que los sintetizados a partir de ácido araquidónico, que incluyen la prostaglandina (PGE) 2, el leucotrieno (LT) B4, el tromboxano (TX) 2 y el factor activador de plaquetas

Tabla II
Cantidad (gramos) de ácidos grasos omega-3 EPA y DHA en los peces marinos de aguas frías y profundas:¹⁸

Peces marinos	Cantidad (g) para obtener aprox. 1g de EPA + DHA/ día
Atún – Light en el agua - Fresco	340 71-340
Sardina	57-85
Salmón – Rosado - Atlántico (cultivado)	71 42,5-71
Arenque (Atlántico)	57
Trucha – cultivada - salvaje	85 99
Pescado de mar	85-213
Lenguado	198
Bacalao – Atlántico - Pacífico	354 652
Ostras (cultivadas)	227
Langosta	213 - 1205
Camarón	312

Fuente: US Department of Agriculture – Nutrient Data Laboratory.

(PAF)²⁰. La capacidad de los AG n-3 de competir con los AG n-6 en la producción de eicosanoides es su más conocida propiedad antiinflamatoria^{15-17,19}. El mecanismo de AGPI ω - 3 y 6 y sus metabolitos se muestra en la figura 1.

Actualmente, es conocido que los AG ω -3 también son sustrato para la síntesis de otros mediadores de la inflamación, las resolvinas de la serie E, a partir del EPA, y serie D, a partir del DHA. Estos mediadores lipídicos se liberan durante la comunicación de célula a célula en la fase de resolución de la inflamación, a través de la biosíntesis transcelular, y participan en el control endógeno de la inflamación^{20, 21}. De entre las funciones de resolvinas, se resaltan la inhibición de la activación y la migración de polimorfonucleares y la reducción de la liberación de citoquinas proinflamatorias, tales como la interleuquina (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), en el exudado inflama-

torio, permitiendo que los tejidos inflamados vuelvan a la homeostasis¹⁴.

Además, los AGPIs ω - 3, a través de otros mecanismos, pueden también inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias en otras fases de la inflamación, tales como TNF- α , IL-1 β e IL-6, y parecen modular positivamente la producción de la citoquina antiinflamatoria IL -10¹⁵⁻¹⁷. Los mecanismos propuestos para la modulación de citoquinas incluyen la reducción de la expresión de varios genes proinflamatorios, a través de modificación de la actividad de factores de transcripción de genes, a saber: aumento de la actividad de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas - PPAR- γ y la inhibición de liberación del factor de transcripción nuclear kB-NF- κ B¹⁵⁻¹⁷⁻²⁰. Los AG ω -3 también pueden alterar la estructura de microdominios de membrana celular relacionados con el inicio y la propagación de los eventos de señalización celular, los *rafts*

Fig. 1.—Mecanismo de ácidos grasos omega-3 en una modulación favorable de la respuesta inflamatoria e inmune: 15-17, 19

Leyenda de la figura: AGPI - ácidos grasos poliinsaturados ; PG - prostaglandina; TX - tromboxano; LT - leucotrienos; IL - interleuquina; Factor de necrosis tumoral TNF -; COX - ciclooxigenasa; LOX - lipoxigenasa; PLA - fosfolipasa; PPARs - receptores activados por el proliferador de peroxisomas; NF k B - factor de transcripción nuclear kappa B.

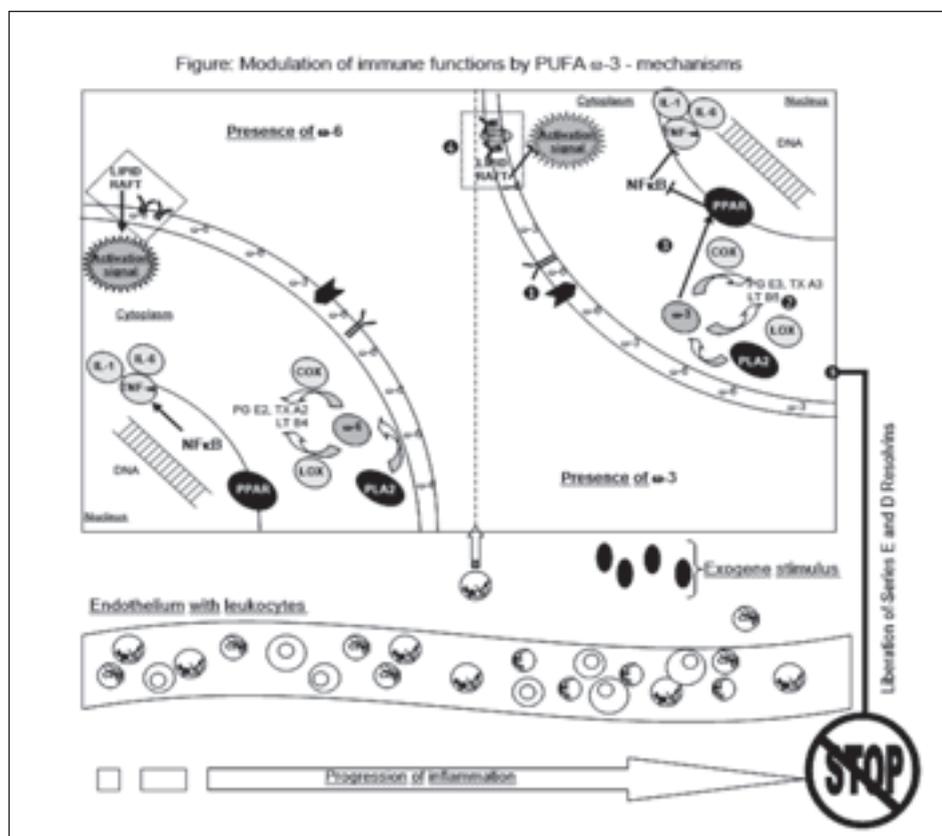
1) La incorporación de AGPI ω -3 en las membranas celulares: Debido a la mayor grado de AGPI ω -3, su incorporación en la membrana de los fosfolípidos aumenta la fluidez de la membrana celular y otras membranas intracelulares (como las mitocondrias), que afectan a la estructura y función de los diferentes receptores, transportadores, canales iónicos y enzimas relacionadas con ellos.

2) Producción de eicosanoides: Siguiendo los estímulos exógenos, los AGPI ω -3 liberados de la membrana de los fosfolípidos después de la acción de la fosfolipasa A2 son los sustratos utilizados para la síntesis de eicosanoides de la serie de número impar, que son menos inflamatorios que los de la serie de números pares producido por AGPI ω -6.

3) La producción de citoquinas inflamatorias : Los AGPI ω -3 pueden inhibir la transcripción de citoquinas pro- inflamatorias porque ellos activan los PPARs. Una vez activados, los PPARs inhiben el NFkB, que participa en la transcripción de estas citoquinas.

4) Desorganización parcial de rafts lipídicos: Debido al mayor grado de insaturación de los AGPU ω -3, su incorporación a la membrana de los fosfolípidos puede producir desorganización parcial de los rafts lipídicas (estructuras de la membrana que sirven como las plataformas para la agregación de varios receptores inmunes relacionados con la activación y proliferación celular), lo que reduce la producción y el desplazamiento de las proteínas de señalización relacionadas con ellos. Estos cambios pueden reducir la activación de células.

5) Producción de resolvinas de la serie E : Durante la resolución de la respuesta inflamatoria, el ácido eicosapentaenoico es el sustrato para resolvinas de la serie E (RvE). RvE son moléculas asociadas con la activación disminuida y la migración de los leucocitos polimorfonucleares, previniendo la progresión del proceso inflamatorio y, en consecuencia, la lesión del tejido.



lipídicos, mediante la inhibición de la activación de los receptores de señalización inmune asociados con *rafts*²¹.

Gracias a las propiedades de reducción de la inflamación de los AGPIs ω -3, ahora se reconoce que especialmente los AGPIs EPA y DHA pueden prevenir el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas o aliviar los procesos inflamatorios agudos, y por lo tanto contribuir a su tratamiento. De hecho, los AGPIs ω -3 se han utilizado clínicamente para la artritis reumatoide, la psoriasis, la reducción de complicaciones en pacientes críticos y para la prevención secundaria de eventos adversos después de un infarto de miocardio²².

AG n-3, el envejecimiento cognitivo y el riesgo de EA

En algunos pacientes con alteraciones cognitivas sintomáticas, se observa que la terapia farmacológica parece lograr mejoras, pero no puede detener la progresión de la demencia. Las alteraciones leves del deterioro cognitivo (DCL), posiblemente la etapa más temprana de la

demencia detectable, constituyen el momento ideal para intervenir de manera preventiva¹³. Hay un gran interés en la identificación de factores de riesgo modificables, así como el estilo de vida, para prevenir el desarrollo y la progresión de la demencia. Cambios del estilo de vida deben incluir ante todo los factores dietéticos, especialmente el consumo de AG ω -3⁵.

La asociación entre la ingesta de pescado rico en AGPIs ω -3 y el riesgo de demencia ha sido estudiada epidemiológicamente. Los estudios longitudinales realizados en la población general encontraron que una mayor ingesta dietética de AG ω -3, medida a través de cuestionarios de frecuencia alimentaria, se asocia con un menor y más lento riesgo de desarrollo de demencia relacionada con el aumento de la edad y el deterioro cognitivo¹⁴. Como hemos visto, las principales fuentes dietéticas de EPA y DHA son los pescados y el aceite de pescado marino, y varios estudios han revelado una asociación positiva entre un mayor consumo de pescado con el retraso de la disminución de la función cognitiva y el riesgo de EA, como se puede ver en la tabla III^{23-29, 39}.

Tabla III
Estudios observacionales de población longitudinal sobre la ingesta de pescado y la incidencia de la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras disminuciones cognitivas que resultan del envejecimiento:^{23-29, 39}

<i>Autor</i>	<i>Pacientes (n)</i>	<i>Seguimiento (años)</i>	<i>Desenlace clínico</i>	<i>Resultados</i>
Barberger-Gateau et al 2002 ²³	1.416	7	Incidencia EA	La ingesta de pescado o mariscos por lo menos una vez a la semana asociada con un menor riesgo de Alzheimer.
Morris et al. 2003 ²⁴	815	3,9	Incidencia EA	La ingesta de pescado al menos una vez a la semana mostró una reducción de 60% del riesgo de la EA en comparación con la pobre ingesta de pescado.
Huang et al. 2005 ²⁵	2.233	5,4	Incidencia EA, demencia y demencia vascular	La ingesta de pescado > 2 veces a la semana ha reducido el 41% de EA en comparación con el consumo de pescado <1 vez al mes.
Barberger-Gateau et al 2007 ²⁶	8.085	4	Incidencia EA	La ingesta semanal de pescado ha reducido el riesgo de EA en los no portadores del gen ApoE 4.
Morris et al. 2005 ²⁷	3.718	6	Deterioro cognitivo	La ingesta de pescado al menos dos veces a la semana mostró deterioro cognitivo más lento en comparación con la ingesta de menos de una vez a la semana.
Van Gelder et al. 2007 ²⁸	210	5	Deterioro cognitivo	La ingesta de pescado ha retrasado en 5 años el deterioro cognitivo en comparación con la no ingesta.
Eskelinen et al. 2008 ²⁹	1.341	21	Deterioro cognitivo	La ingesta de pescado al menos 2 veces por semana mejoró la función cognitiva en general y la memoria en comparación con las dosis más bajas.
Lopez et al. 2011 ³⁹	266	3	Incidencia de EA	El aumento de la ingesta de peces de agua fría y DHA en la dieta redujo el riesgo de demencia en el 65% y el riesgo de EA en el 60%.

Fonte: Adaptado por Otaegui-Arrazola A, et al. *Eur J Nutr.* 2013; 27.

El cerebro es rico en ácidos grasos y diferentes mecanismos se han sugerido para explicar el posible papel protector de AG n-3, especialmente el AGPI DHA, en la mejora cognitiva, la prevención y la progresión de la demencia³⁰. El DHA es el principal componente de los fosfolípidos de las membranas celulares en el cerebro y, en la concentración adecuada, puede ayudar a mantener la integridad de las membranas cerebrales y la función neuronal³⁰. El DHA puede reducir la producción de péptido β -amiloide, proteína expresada en las neuronas, células musculares lisas de la pared vascular y de plaquetas, y se cree que está involucrado en el desarrollo de la demencia³¹. Se agrega que el DHA puede aumentar los niveles cerebrales del factor neurotrófico. Este factor es una proteína endógena, responsable de la regulación de la supervivencia neuronal y de la plasticidad sináptica del sistema nervioso periférico y central, y por lo que actúa para reducir la neuroinflamación y el daño oxidativo que contribuyen a la pérdida sináptica y a la disfunción neuronal en la demencia^{30,31}. La asociación entre alta ingesta, alta dosis plasmática de AGPI omega-3 y una mejor función cognitiva en los adultos y adultos mayores se muestra en la tabla IV³²⁻³⁵.

En consecuencia, los AG omega-3 son candidatos potenciales para retardar el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer ya que los pacientes con EA presentaron bajos niveles de DHA en el plasma y tejido cerebral³⁶. En un estudio transversal en ancianos, menores niveles de DHA en los eritrocitos se asociaron con los volúmenes cerebrales más bajos y con un patrón vascular típicamente asociado con el deterioro cognitivo, incluso en personas libres de demencia clínica³⁰. Por otro lado, en ancianos sanos con niveles incrementados de AGPI EPA, se encuentra menos atrofia de la materia gris de la amígdala cerebral. Esta región está asociada con la patogénesis de la depresión y allí también se pueden encontrar cambios patológicos descritos en la etapa temprana de la enfermedad de Alzheimer. La amígdala puede ser una estructura importante implicada en la asociación entre el efecto favorable de los AG de EPA, el deterioro cognitivo y síntomas depresivos³⁷.

Estudios epidemiológicos y experimentales sugieren que la ingesta de pescado y aceite de pescado, ricos en EPA y DHA, puede actuar para reducir el deterioro cognitivo y para la prevención de la EA. En el estudio prospectivo de Framingham,³⁸ 899 adultos mayores, sin demencia, fueron seguidos durante un período medio de 9 años. Se encontró que con los niveles plasmáticos altos de DHA (cuarto cuartil), en comparación con los niveles más bajos, hubo una reducción del 47% en el riesgo de desarrollar demencia. Se encontraron resultados similares en sujetos de edad avanzada que se sometieron a pruebas de evolución neurológica y análisis plasmático de DHA durante 3 años³⁹. El ácido graso DHA se asoció con un menor riesgo de desarrollar demencia. Los niveles más altos de DHA se asociaron con una disminución del 65% del riesgo de demencia y el 60% de EA, mientras que una alta ingesta de DHA en la dieta mostró reducción del 72 % del riesgo de desarrollar EA³⁹.

Más recientemente, se observó, en 86 adultos mayores sin diagnóstico de demencia y monitoreados durante cuatro años, que cada aumento de 100 μ g/ml de ácidos grasos EPA y DHA en plasma fue acompañado de menos alteraciones del deterioro cognitivo con la edad ($p = 0,02$). Los autores concluyeron que la concentración plasmática de omega-3 tiene un papel importante para retardar el deterioro cognitivo del envejecimiento⁴⁰.

La suplementación de AGPIs EPA y DHA en el deterioro cognitivo y la EA

Se ha investigado el efecto de la suplementación con AG n-3 en la cognición en varios ensayos clínicos, en diferentes condiciones, incluyendo EA, deterioro cognitivo leve y también en el envejecimiento saludable.

Un estudio piloto evaluó el efecto de la suplementación de etil EPA (E-EPA), un derivado sintético de EPA, para verificar las alteraciones en la cognición en pacientes mayores de 65 años con el diagnóstico de la EA leve a moderada, evaluados mediante el test de cognición MMSE. Cada paciente fue visto, al princi-

Tabla IV
Asociación entre la alta ingesta y los niveles plasmáticos de ácidos grasos omega-3 EPA y DHA con una mejor función cognitiva en los adultos y adultos mayores.³²⁻³⁵

<i>Autor/año</i>	<i>Población</i>	<i>AG n-3</i>	<i>Resultados</i>
Beydoun M et al. 2007 ³²	n = 2.251 50 – 65 años	EPA y DHA en el plasma	Protector en la fluidez verbal. Sin efecto en la cognición general.
Samieri C et al. 2011 ³³	n = 1. 228 >65 años	EPA y DHA en el plasma	Protector en la fluidez verbal y la memoria visual.
Dullemeijer C et al. 2007 ³⁴	n = 807 50 - 70 años	EPA y DHA en el plasma	Protector en la velocidad sensorial. Sin efecto en la cognición general.
Kalmijn S et al. 2004 ³⁵	n= 1.613 Edad: 45 -70 años	Ingesta EPA y DHA por cuestionario de frecuencia	Efecto protector en la cognición general, velocidad psicomotora y aprendizaje verbal.

pio del estudio, durante 12 semanas sin tratamiento, seguido por 12 semanas de tratamiento con E-EPA en una dosis de 500 mg dos veces al día. Se recogieron muestras de sangre antes y después del período de tratamiento para medir la concentración de AG en la membrana de los eritrocitos y los tests MMSE y de evaluación visual analógica (test del reloj) fueron aplicados por el cuidador del paciente. Los pacientes suplementados con EPA-E mostraron una mejoría significativa en la calificación visual analógica en el test del reloj ($p = 0,02$). Las otras variables y pruebas evaluadas no mostraron resultados significativos con la administración de suplementos de E-EPA. Los autores llegaron a la conclusión de que tal vez sea necesario un período de suplementación más largo para encontrar resultados más consistentes y de mayor eficacia de E-EPA en la evolución de la EA⁴¹.

También se estudió la suplementación con cantidades más altas de DHA. En un ECA reciente, doble ciego, controlado se evaluaron 174 pacientes con EA tratados con inhibidor de la acetilcolinesterasa, clasificado con escala de 15 o más puntos para el MMSE. En el primer paso, los enfermos fueron aleatorizados para recibir suplementos diarios de DHA (1,7 g) y EPA (0,6 g) o placebo (1g de aceite de maíz, incluyendo 0,6 g de ácido linoleico) por un período de seis meses. Después de este período, en la segunda fase, todos los pacientes recibieron ácidos grasos omega-3 durante seis meses. Los principales resultados evaluados fueron la incorporación plasmática de EPA y DHA, los tests de escala clínica de demencia, MMSE y la función cognitiva específica para la enfermedad de Alzheimer que fueron aplicados en las dos fases del estudio. En el primer paso, la administración de AGPI n-3 se asoció con un aumento de los niveles plasmáticos de EPA y DHA, pero no se encontró un efecto significativo en la reducción del deterioro cognitivo evaluado por MMSE en pacientes con EA moderada a severa. Llama la atención, en la segunda etapa del estudio, que el subgrupo de 32 pacientes con estadio leve de la EA mostró un efecto significativo y positivo de la suplementación de omega-3 en el retraso del deterioro cognitivo evaluado por la escala MMSE⁴². Esta observación pone de relieve la importancia de los ácidos grasos omega-3 en diferentes etapas de la enfermedad de Alzheimer. Antes de la aparición de la demencia, hay un período de 2 años o más (el estado de riesgo de EA) en que mediadores inflamatorios cerebrales son de leve a moderadamente elevados en posibles candidatos para desarrollar Alzheimer⁴³. Poco se sabe acerca de la progresión de la situación de riesgo de EA para la enfermedad clínicamente expresada. La respuesta inflamatoria descrita puede causar daño a las neuronas y exacerbar el progreso patológico de la enfermedad. El uso de fármacos con efecto antiinflamatorio puede influir beneficiosamente en esta etapa de la enfermedad por inhibición de la producción de COX-1 y 2 y por la activación del factor de transcripción PPAR- γ ⁴³.

Como visto anteriormente, los AGPI n-3 pueden modificar la respuesta inflamatoria al disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias y aumentar las antiinflamatorias a través de la alteración de la actividad de los factores de transcripción de genes como el NF-KB y PPAR- γ ^{15-17,19,20}. En este sentido, se hizo de interés más estudios en pacientes con deterioro cognitivo leve, incluyendo los pacientes con estatus de riesgo de EA, para demostrar los beneficios de omega-3 en la progresión inicial de la enfermedad.

La concentración de ácidos grasos omega-6, particularmente el ácido araquidónico (AA), puede reducirse en la membrana neuronal con el envejecimiento. Experimentalmente, en ratas de edad avanzada, la suplementación de ARA en la dieta oral ha mejorado el rendimiento de la plasticidad sináptica⁴⁴.

Un estudio japonés abrió un nuevo camino mediante la exploración de la asociación de AA de la familia omega-6 y DHA en 39 pacientes con amnesia, deterioro cognitivo leve (DCL), lesión cerebral orgánica (destrucción o degeneración de las células del cerebro) y pacientes con Alzheimer. Se evaluaron las funciones cognitivas a través de la versión japonesa de la prueba de evaluación del estado neuropsicológico (RBANS) en dos etapas: antes y 90 días después de la administración de suplementos de 240 mg / día de DHA y AA o placebo (240 mg / día de aceite de oliva). Los pacientes con amnesia y DCL, suplementados con AA y DHA, mostraron una mejoría significativa en la memoria inmediata y en la atención. Por otra parte, el grupo de pacientes con lesión cerebral orgánica mostró una mejoría significativa en las puntuaciones de la memoria inmediata y remota. Sin embargo, no se han encontrado resultados similares en la EA. Los autores sugieren que la suplementación de DHA y AA puede mejorar la disfunción cognitiva relacionada con daño cerebral orgánico o de envejecimiento⁴⁵.

En pacientes con deterioro cognitivo (46), por medio del estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, fue investigada la capacidad terapéutica aislada de EPA y DHA en la función cognitiva y en el estado clínico general. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada (23) y con deterioro cognitivo leve (23) fueron, respectivamente, asignados aleatoriamente para recibir suplementos de EPA (1,080 mg/día) y DHA (720 mg/día) o placebo (1,8 g/día de aceite de oliva) durante 24 semanas. Se encontró, en el grupo tratado con ácidos grasos omega-3, tasas más altas de EPA en las membranas de hemacias que fueron asociadas con una mejora general en el resultado cognitivo ($p = 0,003$). Además de esta evaluación cognitiva en todos los pacientes, se aplicaron dos tests: CIBIC-Plus (Escala de Impresión de Cambio basada en la entrevista con el médico, mas los comentarios del cuidador) y escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog). El grupo de tratamiento mostró una mejoría en la puntuación de la escala de comportamiento en comparación con el grupo placebo ($p = 0,008$). El grupo tratado con omega-3 también mostró

una mejoría significativa en la escala ADAS-cog en comparación con el grupo placebo en los participantes con deterioro cognitivo leve ($p = 0,03$), pero este resultado no se observó en los pacientes con EA establecida⁴⁶.

Se estudió el efecto aislado de los suplementos de omega-3 DHA en la progresión de la enfermedad de Alzheimer mediante la aplicación de la escala MMSE. Este es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado que evaluó la oferta de 2g de DHA en comparación con placebo (aceite de soja) en 295 pacientes con EA de leve a moderada durante 18 meses consecutivos. Los resultados no mostraron una mejoría significativa en la escala de deterioro cognitivo en estos pacientes⁴⁷.

Se han estudiado los ácidos grasos omega-3 en pacientes ancianos sin la enfermedad de Alzheimer, pero quejándose de la falta de memoria subjetiva. Dos estudios mostraron efectos clínicos positivos de la suplementación con AGPI ω -3 en las funciones cognitivas⁴⁸. Un estudio piloto evaluó la administración de suplementos de EPA y DHA en combinación con fosfatidilserina. Este fosfolípido está implicado en la señalización transmembrana en las neuronas del sistema nervioso central y puede mejorar el metabolismo cerebral alterado durante el proceso de envejecimiento⁴⁹. Se administró la fosfatidilserina (300 mg) y 37,5 mg de EPA y DHA al día durante seis semanas a ocho voluntarios de edad avanzada. Los resultados fueron evaluados mediante el programa informático específico para evaluar los trastornos cognitivos del lenguaje y de la atención. Después de 3 semanas de suplementación, se observó una mejora significativa en la capacidad de recordar palabras ($p = 0,041$) y una disminución en el test de la pérdida de la memoria inmediata ($p = 0,027$)⁴⁸.

Un amplio estudio (485 participantes), doble ciego, controlado con placebo se realizó en 19 centros en los Estados Unidos de América del Norte, con la intención de tratar a las personas sanas con una media de 55 años y quejándose de la pérdida de memoria subjetiva. La falta de memoria se evaluó mediante los criterios de ARCD (test de deterioro cognitivo relacionado con la edad), que evalúa objetivamente la disminución fisiológica en el funcionamiento cognitivo como consecuencia del envejecimiento. Se evaluó el resultado primario por medio de pruebas de aprendizaje asociada (PAL - Cambridge), visual y de memoria episódica. Los resultados secundarios fueron evaluados por medio de la Batería Automatizada de Tests Neuropsicológicos de Cambridge (Cantab). La prueba Cantab ha sido utilizada para evaluar el desempeño de diferentes funciones neurocognitivas a través de módulos que incluyen la capacidad psicomotora, la motora de velocidad, el razonamiento y la capacidad de planificación, la memoria y la atención, y disfunciones de los lóbulos frontal, temporal y del hipocampo. Las pruebas fueron aplicadas en el comienzo y el final de la suplementación.

El grupo experimental se complementó con DHA (900 mg/día) y el grupo placebo, con 50 % de aceite de maíz y 50 % de aceite de soja durante 24 semanas. El grupo suplementado con DHA mostró un aumento significativo en los niveles plasmáticos de DHA y efecto positivo sobre la capacidad de reducir la pérdida gradual de la memoria. Los resultados mostraron una mejora en la memoria visual inmediata y en el aprendizaje de palabras ($p = 0,02$)⁵⁰.

La evidencia de estudios observacionales sugiere que la ingesta de dietas ricas en EPA y DHA puede proteger los adultos mayores del deterioro cognitivo y de la demencia; sin embargo, los resultados de los estudios de intervención, cuando considerados aisladamente, no permiten extraer conclusiones definitivas²³⁻²⁹. En este sentido, un reciente metaanálisis buscó evaluar, a partir de tres ensayos aleatorizados, doble ciegos y controlados, el uso de AG ω -3, durante un mínimo de seis meses, por los participantes de 60 o más años de edad, libres de demencia o disfunción cognitiva al inicio del estudio⁵¹.

En dos estudios, los participantes recibieron cápsulas conteniendo AG n-3 o placebo conteniendo aceite de oliva o de girasol durante seis o 24 meses. En uno de los estudios, los participantes hicieron uso de margarina conteniendo EPA y DHA durante 40 meses.

Ninguno de los estudios examinó el efecto de AG n-3 sobre la incidencia de la demencia. Los autores no encontraron alteraciones sustanciales en las pruebas de la función cognitiva en ancianos sanos y sugieren que sean necesarios estudios de mayor duración para aumentar la capacidad de detectar los efectos de los suplementos de omega-3 en la prevención del deterioro cognitivo en los adultos mayores⁵¹.

Otros aspectos relacionados con la reducción de la capacidad cognitiva han sido explorados recientemente. La depresión y sus síntomas pueden aumentar el riesgo y la progresión del deterioro cognitivo leve a la demencia. La ingesta de ácidos grasos omega-3 puede aliviar los síntomas de la depresión⁵². En este sentido, un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, ha investigado los efectos de diferentes dosis de AGPI n-3 en los síntomas de depresión, deterioro cognitivo leve y en la calidad de vida de 50 personas mayores de 65 años de edad durante el período de seis meses. El AGPI omega-3 se complementó en una formulación rica de EPA (1,67g + 0,16g de DHA), rica en DHA (1,55g + 0,40g de EPA) y el control, rico en ácido linoleico (2,2g de AL). La suplementación de formulación rica en DHA mostró una mejora de la salud física auto-reportada por los pacientes. La suplementación de las dos formulaciones, ricas en EPA y DHA, se asoció con beneficios sobre la salud mental en los adultos mayores con deterioro cognitivo leve y reducción de los síntomas depresivos⁵³.

El estrés oxidativo ha sido implicado en la progresión de la enfermedad de Alzheimer¹⁴. El uso combinado de ácidos grasos omega-3 y otros nutrientes con poder antioxidante y antiinflamatorio puede ser una

terapia alternativa⁵⁴. Recientemente, un estudio piloto aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo evaluó la eficacia de la combinación de AGPI n-3 con ácido alfa-lipoico (AL). Este ácido se encuentra en forma natural en la mitocondria y es un potente antioxidante⁵⁵. Tiene propiedades antiinflamatorias y se ha demostrado que él reduce la actividad de NF- κ B in vitro en células estimuladas con TNF- α en una manera dependiente de la dosis⁵⁶. En 39 pacientes con EA, se ha administrado, por sorteo, una formulación aislada de AGPI n-3 (675 mg de DHA y 975 mg de EPA); una formulación combinada de AGPI n-3 con 600 mg de ácido alfa-lipoico y el placebo (aceite de soja). Cada paciente recibió instrucciones de tomar 3 cápsulas al día durante 12 meses. Los resultados mostraron que los grupos que recibieron AGPI n-3 aumentaron la concentración de EPA y DHA en hemacias a 6 y 12 meses de la suplementación. La formulación combinada de AGPI n-3 + AL mostró una mejoría significativa en la respuesta MMSE ($p < 0,01$) y de las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) ($p = 0,01$) en comparación con placebo. El grupo suplementado con la formulación aislada de AGPI ω -3 también mostró un menor deterioro de AIVD ($p < 0,01$) en comparación con el placebo. Los autores sugieren que, si bien los resultados fueron representados por el pequeño tamaño de la muestra, la suplementación combinada de AGPI n-3 y ácido lipoico en el tratamiento de Alzheimer es prometedora⁵⁷.

Conclusión

El efecto de ácidos grasos omega-3 en la fisiopatología de la demencia todavía no se aclara completamente. Sin embargo, la ingesta de pescado y de otras fuentes de ácidos grasos omega-3 EPA y DHA ha sido asociada con el retraso del deterioro cognitivo leve y del riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores.

Los adultos mayores con niveles más altos de EPA y DHA en el plasma mostraron mejora en las funciones cognitivas tales como la fluidez verbal, la velocidad de procesamiento de la información y la memoria visual.

Por consiguiente, los efectos de la administración de suplementos de EPA y DHA en los adultos mayores en estadios iniciales de la demencia y en el deterioro de la memoria son prometedores.

Referencias

1. http://www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/2013/08/130829_demografia_ibge_populacao_brasil_lgb.shtml.
2. Papaléo Netto, M. Processo de envelhecimento e longevidade. In: Papaléo Netto, M. Tratado de Gerontologia. 2ª ed., São Paulo: Ateneu, 2007. Cap. 1. P. 3 e 9.
3. Ahmadi SM, et al. Dependence of the Geriatric Depression on Nutritional Status and Anthropometric Indices in Elderly Population. *Iran J Psychiatry* 2013; 8(2): 92-96.
4. Sampaio LR. Avaliação nutricional e envelhecimento. *Rev. Nutr* 2004; 17.

5. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology* 2013; 24(4):479-89.
6. Abreu ID, Forlenza OV, Barros HL. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. *Revista de Psiquiatria Clínica* v.32 (3), p.131-136. 2005.
7. Huppert FA, Brayne C, Gill C, et al. CAMCOG- a concise neuropsychological test to assist dementia diagnosis: socio-demographic determinants in an elderly population sample. *Br J Clin Psychol* 1995; 34: 529-41.
8. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968; 114:797-811.
9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, "Mini -Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J Psychiatr Res* 1975; 12:189 -98.
10. Brocklehurst, Talis, Fillit. Textbook of geriatric medicine and gerontology. 5a ed, 1998.
11. Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16(2):103-8.
12. Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. National Institute on Aging/Alzheimer's Association Working Group. *Lancet* 1996; 347:1091-5.
13. Portaria SAS/MS nº 491, de 23 de setembro de 2010.
14. Otaegui-Arrazola A, Amiano P, Elbusto A, et al. Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought. *Eur J Nutr* 2013; 27.
15. Serhan CN. Eicosanoids in leukocyte function. *Curr Opin Hematol* 1994; 1:69-77.
16. Calder PC, Deckelbaum RJ. Dietary lipids: more than just a source of calories, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 1999; 2:105-7.
17. Chapkin RS, Akoh CC, Miller CC. Influence of dietary n-3 fatty acids on macrophage glycerophospholipid molecular species and peptidoleukotriene synthesis. *J Lipid Res* 1991; 32: 1205-13.
18. <http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=9447>
19. Yaqoob P, Calder PC. Effects of dietary lipid manipulation upon inflammatory mediator production by murine macrophages. *Cell Immunol* 1995; 163: 120-8.
20. Caterina R. n-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2011; 364:2439-50.
21. Wong SW, Kwon MJ, Choi AM, Kim HP, Nakahira K, Hwang DH. Fatty acids modulate Toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner. *J Biol Chem* 2009; 284(40):27384-92.
22. Calder P, et al. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. *Intensive Care Med* 2010, 1744-5.
23. Barberger Gateau P, Peres K, Letenneur L, et al. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 2002; 325:932-933.
24. Morris M, Evans D, Bienias J, Tangney C, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60:940-946.
25. Huang T, Zandi P, Tucker K, et al. Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon 4. *Neurology* 2005; 65:1409-1414.
26. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, et al. Dietary patterns and risk of dementia—the three-city cohort study. *Neurology* 2007; 69:1921-1930.
27. Morris M, Evans D, Tangney C, Bienias J, Wilson R. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol* 2005; 62:1849-1853.
28. van Gelder B, Tijhuis M, Kalmijn S, Kromhout D. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1142-1147.
29. Eskelinen M, Ngandu T, Helkala E, et al. Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23:741-747.

30. Cole GM, Frautschy SA. DHA may prevent age-related dementia. *The Journal of Nutrition* 2010; 140:869–74.
31. Salem N, Jr., Litman B, Kim HY, Gawrisch K. Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids* 2001; 36:945–59.
32. Beydoun M, Kaufman J, Satia J, Rosamond W, et al. Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1103–1111.
33. Samieri C, Feart C, Proust-Lima C, et al. Omega-3 fatty acids and cognitive decline: modulation by ApoEepsilon4 allele and depression. *Neurobiol Aging* 2011; 32:2317.
34. Dullemeijer C, Durga J, Brouwer IA, et al. n-3 Fatty acid proportions in plasma and cognitive performance in older adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1479–1485.
35. Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocke M, Verschuren WM, et al. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004; 62:275–280.
36. Tan ZS, Harris WS, Beiser AS, Au R, Himali JJ, et al. Red blood cell omega-3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. *Neurology* 2012; 78:658–664.
37. Samieri C, Maillard P, Crivello F, Proust-Lima C, et al. Plasma long-chain omega-3 fatty acids and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology* 2012; 79:642–650.
38. Schaefer E, Vanina Bongard MD, Beiser AS, et al. Plasma phosphatidylcholine Docosahexaenoic Acid Content and Risk of Dementia and Alzheimer Disease: The Framingham Heart Study FREE. *Arch Neurol* 2006; 63 (11): 1545-1550.
39. Lopez LB, Kritz-Silverstein D, Barret Connor E. High dietary and plasma levels of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid are associated with decreased dementia risk: the Rancho Bernardo Study. *J Nutr Health Aging* 2011; 15 (1): 25-31.
40. Bowman GL, Dodge HH, Mattek N, et al. Plasma omega-3 PUFA and white matter mediated executive decline in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2013; 5.
41. Boston P, Bennett A, Horrobin D, Bennett C. Ethyl-EPA in Alzheimer's disease—a pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 71:341–346.
42. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: omegAD study—a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006; 63:1402.
43. in t' Veld BA, Ruitenber A, Hofman A, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1515-1521.
44. Kotani S, Nakazawa H, Tokimasa T, Akimoto K, et al. Synaptic plasticity preserved with arachidonic acid diet in aged rats. *Neurosci Res* 2003; 46(4):453-61.
45. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res* 2006; 56:159–164.
46. Chiu C, Su K, Cheng T, Liu H, Chang C, Dewey M. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:1538–1544.
47. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease. *JAMA* 2010; 304:1903–1911.
48. 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; 5:313–316.
49. Vance JE, Steenbergen R. Metabolism and functions of phosphatidylserine. *Prog Lipid Res* 2005; 44:207–234.
50. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimer's Dement* 2010; 6:456–464.
51. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia (Review). *The Cochrane Library* 2012; 6.
52. Sinn, N.; Milte, C.; Howe, P.R.C. From ADHD to Alzheimer's: Omega-3 fatty acids and mental health. In *Fatty Acids in Health Promotion and Disease*; Watson, R., Ed.; AOCS: Urbana, IL, USA, 2009.
53. Natalie Sinn N, Catherine M, Steven J, et al. Effects of n-3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition* 2012; 107: 1682–1693.
54. Bradbury, J.; Myers, S.P.; Oliver, C. An adaptogenic role for omega-3 fatty acids in stress; a randomised placebo controlled double blind intervention study (pilot). *Nutr J* 2004, 28, 20.
55. Packer L, Roy S, Sen CK. Alpha-lipoic acid: A metabolic antioxidant and potential redox modulator of transcription. *Adv Pharmacol* 1997; 38, 79-101.
56. Lee HA, Hughes DA. Alpha-lipoic acid modulates NF-kappaB activity in human monocytic cells by direct interaction with DNA. *Exp Gerontol* 2002; 37, 401-41.
57. Shinto L, Quinna J, Montine T, et al. A Randomized Placebo-Controlled Pilot Trial of Omega-3 Fatty Acids and Alpha Lipoic Acid in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2013; 20.