

A.R.
ARTIGO DE REVISÃO

FRUTOS GORDOS E NEURODEGENERESCÊNCIA

NUTS AND NEURODEGENERATION

Raquel Bradford¹; Teresa F Amaral¹; Rui César²

RESUMO

Durante o envelhecimento, o cérebro sofre modificações, entre as quais a morte neuronal, que se reflete numa redução da função cognitiva e pode progredir para o aparecimento de doenças neurodegenerativas, que têm por base o *stress* oxidativo, isto é, um desequilíbrio entre a produção e a eliminação de espécies reativas de oxigénio, responsáveis por danos graves e irreversíveis nos constituintes celulares. Uma vez que a idade e a genética são fatores que não podem ser controlados, torna-se importante moldar os que serão modificáveis, como a alimentação. Os frutos gordos são alimentos com compostos potencialmente neuroprotetores, entre os quais os ácidos gordos polinsaturados, selénio, vitamina E e compostos fenólicos. Estudos efetuados em humanos demonstraram uma melhoria da função cognitiva após o seu consumo, e, em alguns deles, a manutenção da mesma após *follow-up*, evidenciando a importância de uma prevenção iniciada precocemente. Apesar de ainda não se conhecer o seu exato modo de atuação, sabe-se que os compostos neuroprotetores desempenham importantes funções a nível cerebral e que são capazes de contrariar o *stress* oxidativo. Contudo, independentemente do mecanismo através do qual possam melhorar a função cognitiva, a composição nutricional pode variar muito entre os diferentes frutos gordos, pelo que, a estes alimentos, não pode ser dado todo o mérito dos resultados observados. Torna-se, assim, necessário considerar as interações sinérgicas entre os próprios compostos dos frutos gordos e os dos restantes alimentos que constituem o padrão alimentar.

PALAVRAS-CHAVE

Cognição, Doenças neurodegenerativas, Frutos gordos, Neurodegenerescência, *Stress* oxidativo

ABSTRACT

During the aging process, several modifications occur in the human brain. Neuronal death is one of these changes, which may lead to a decline of cognitive function and could progress into neurodegenerative diseases. They appear as a consequence of oxidative stress, which is an imbalance between the production and the elimination of reactive oxygen species that are responsible for severe and irreversible damage in cellular components. Since age and genetics are factors that cannot be controlled, it is important to shape the modifiable ones, for instance, nutrition. Nuts contain potentially neuroprotective compounds, including polyunsaturated fatty acids, selenium, vitamin E and phenolic compounds. Human studies have shown that there is an improvement in cognitive function after nuts consumption, but some of these studies have also pointed out that there is no decline of cognitive function after follow-up, which demonstrates the importance of early prevention. Although their exact mode of action is not yet determined, it is known that these neuroprotective compounds play important roles in brain function and can counteract oxidative stress. However, regardless of the mechanism from which nuts can improve cognitive function, their nutrient composition may vary considerably. In fact, it becomes necessary to consider the synergic interactions between these neuroprotective compounds and those from the whole dietary pattern.

KEYWORDS

Cognition, Neurodegenerative diseases, Nuts, Neurodegeneration, Oxidative stress

INTRODUÇÃO

A cognição define-se como um grupo de processos mentais que inclui a atenção, produção e compreensão da linguagem, aprendizagem, memória, raciocínio, resolução de problemas e tomada de decisão (1-3). Durante o envelhecimento, o cérebro sofre modificações a nível morfológico e funcional (4-6), das quais fazem parte a morte neuronal (7). Este fenómeno reflete-se na redução da função

cognitiva (5, 7), a qual está associada ao envelhecimento (4, 7-9) e pode progredir para o aparecimento de uma doença neurodegenerativa (DND) (7, 9).

Estima-se que, no ano de 2050, 30% da população mundial terá mais de 65 anos de idade (9). A prevalência de DND aumenta com a idade (10), o que, com o crescente envelhecimento da população (9, 10) e contínuo aumento da esperança de vida (8), terá, mais tarde, um elevado

¹ Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Rua Dr. Roberto Frias, 4200-465, Porto, Portugal

² Hospital do Divino Espírito Santo, Serviço de Endocrinologia e Nutrição, Avenida D. Manuel I, 9500-370, Ponta Delgada, Portugal

*Endereço para correspondência

Raquel Bradford
Rua Dr. João Bernardo Oliveira
Rodrigues, n.º 16,
9500-439 Ponta Delgada,
Portugal
raquelbradford@outlook.com

Histórico do artigo:

Recebido a 9 de junho de 2016
Aceite a 9 de agosto de 2016

impacto na sociedade, em particular no sistema de cuidados de saúde (8-10). Como tal, torna-se necessária a adoção de medidas para prevenir (9) ou adiar (10) o declínio cognitivo.

A idade e a genética são fatores que não podem ser controlados (4, 10), pelo que, para um indivíduo geneticamente predisposto, será importante identificar fatores de risco modificáveis (10). Um deles é a alimentação (9-11), e as mudanças a este nível têm as vantagens de serem económicas, fáceis de implementar, socialmente aceites e, geralmente, seguras e desprovidas de efeitos adversos (11).

Os frutos gordos (FG), grupo que contempla alimentos como as amêndoas, cajú, avelãs, pistácios e nozes, entre outros (1, 2, 12), contêm uma miríade de constituintes promotores da saúde (13) e compostos potencialmente neuroprotetores (2, 3, 6, 9, 10, 14). Deste grupo de compostos, estão incluídos os ácidos gordos polinsaturados, o selénio, a vitamina E e os compostos fenólicos, que serão abordados no presente artigo, bem como o triptofano, vitaminas do complexo B, minerais como o cálcio, fósforo e potássio, o zinco, a melatonina, entre outros (2, 3, 6, 9, 14).

Os lípidos representam o macronutriente em maior quantidade nos FG, sendo esta fração caracterizada por um elevado teor de ácidos gordos (AG) insaturados, predominantemente monoinsaturados. No que respeita aos AG polinsaturados (AGPI), que existem em níveis apreciáveis nos pinhões (15) e nas nozes (9, 15, 16) (34 g (15) e 47 g (15, 17), respetivamente, por cada 100 g de alimento), destes fazem parte os ácidos linoleico (AL) (9, 15, 18) e alfa-linolénico (AAL), essencial à função cerebral (2, 3, 19) e precursor dos ácidos eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) (3, 14, 15, 18, 20), AG n-3 de cadeia longa (11). Contêm também diversos micronutrientes essenciais, entre os quais se destacam o selénio (Se) (2, 12, 16) e a vitamina E (2), e, ainda, diversos compostos fenólicos (2, 3, 12, 16, 21), cujo perfil e conteúdo variam de fruto para fruto, dependendo de vários factores (16, 21, 22).

Neurodegenerescência

O stress oxidativo como um elemento-chave na patogénese

A apoptose e a excitotoxicidade são as duas principais causas de morte neuronal. Em ambos os processos, estão envolvidas espécies reativas de oxigénio (ERO) (7). Estas são produzidas, no decorrer do metabolismo normal, pela mitocôndria, como um subproduto da fosforilação oxidativa (5, 7, 23-26), e desempenham funções fisiológicas importantes (4, 23, 25, 26), funcionando como mediadores essenciais na ativação de fatores de transcrição, expressão de genes (23, 25), crescimento celular (4, 23, 25) e apoptose (23, 25).

No entanto, devido à sua elevada reatividade, uma produção excessiva de ERO e sua consequente acumulação, a ponto de se atingirem níveis superiores aos necessários para a célula, pode afetar a estrutura e integridade funcional celulares (4, 9, 23, 25, 27). As células são capazes de neutralizar o excesso de ERO, através de sistemas de defesa antioxidante (5, 7, 25-29), moléculas que atrasam ou inibem a oxidação de um substrato através de diversos mecanismos (23). Todavia, quando a produção de ERO excede a capacidade antioxidante das células, atinge-se um estado denominado de *stress oxidativo* (SO) (4, 5, 7, 25, 27, 28, 30). Como tal, considera-se que o SO e danos associados desempenham um papel central no declínio cognitivo (7-9, 18, 23) e na patogénese de diversas DND (4, 11, 23-25, 27-31).

O cérebro é, de facto, particularmente vulnerável ao SO (5, 7, 8, 23, 25, 29-31), por conter grandes quantidades de AGPI, suscetíveis à peroxidação lipídica (5, 8, 23, 25, 29-31) levada a cabo pelas ERO, por ser passível de acumular metais de transição, que, por sua vez, podem catalisar a formação de ERO, e por possuir, comparativamente a outros órgãos (23, 25), concentrações relativamente baixas de antioxidantes

(5, 8, 23, 25, 29), quer enzimáticos (5, 23, 25), quer não enzimáticos, de que são exemplos a melatonina, cujos níveis diminuem marcadamente com a idade (23), e também a vitamina E (23, 25).

O papel da disfunção mitocondrial

Julga-se que a mitocôndria desempenha uma função crucial na neurodegenerescência (5, 7), não só por ser o principal produtor intracelular de ERO (5, 7, 23-25, 29), mas também por ser um alvo do ataque destas espécies (5, 7, 23). Estas levam a danos progressivos no DNA mitocondrial (5, 7, 23), que são agravados devido à falta de mecanismos de reparação adequados (23), resultando em graves defeitos na função deste organelo (7, 23, 24).

O SO resultante torna-se, então, responsável pela apoptose e excitotoxicidade, causas centrais de morte neuronal (7). Pode ativar uma via metabólica mitocondrial que culmina na apoptose (7, 25, 30) e danificar a enzima sintetase da glutamina, responsável pela conversão de glutamato, principal neurotransmissor excitatório, em glutamina, cuja atividade requer ATP (7). Sem esta enzima e sem energia disponível, a concentração extracelular de glutamato torna-se elevada, levando a uma ativação excessiva dos seus recetores, a ponto de causarem danos excitotóxicos (7, 25, 26) nos neurónios do córtex ou do hipocampo (7), áreas do cérebro envolvidas na função cognitiva (9).

Relação com o consumo de frutos gordos

A relação entre o consumo de FG e a melhoria da função cognitiva foi demonstrada por alguns estudos em ratos (2, 6, 14). Em humanos, dois estudos de coorte prospetivos demonstraram resultados consistentes: um elevado consumo de FG associa-se a uma melhor função cognitiva, no início do estudo, e a um não declínio da mesma, após seguimento. Ambos os estudos sugerem que os compostos neuroprotetores dos FG diminuem os declínios cognitivos que acompanham o envelhecimento (10, 19).

Um estudo randomizado (32), efetuado em adultos de ambos os sexos com alto risco de doença cardiovascular, sugeriu que uma dieta mediterrânica suplementada com 30 g de FG por dia estava associada a uma melhor cognição global. Num trabalho que seguiu a mesma metodologia (33), observou-se um aumento dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro, cujas baixas concentrações têm sido associadas a DND, enquanto concentrações mais altas estão relacionadas com a prevenção da perda de memória e disfunção cognitiva (2, 33). No entanto, através de um desenho crossover (3), não foi demonstrada melhoria na cognição em estudantes universitários saudáveis, após o consumo de 60 g de nozes por dia, durante 8 semanas, o que poderá ser explicado pelo facto de se tratar de uma população já com elevadas habilidades cognitivas (3).

Contudo, apesar de em nenhum dos trabalhos se ter estudado qual o composto dos FG responsável por estes efeitos, todos parecem apoiar a hipótese de que a sinergia e interação de todos os nutrientes e outros compostos bioativos dos FG podem ter um efeito benéfico no cérebro e na cognição (2, 14, 33).

Compostos dos frutos gordos com impacto na função cerebral

Ácidos gordos polinsaturados

Depois do tecido adiposo, o cérebro é a estrutura que contém a maior quantidade de gordura (20). Os fosfolípidos das membranas das células cerebrais são compostos pelos derivados de AL e AAL (4, 34, 35), que, não sendo sintetizados pelo organismo, provêm da alimentação (3, 4, 35). Estes AGPI participam na geração de segundos mensageiros e moléculas de sinalização, na modulação da atividade de neurotransmissores (18) e na manutenção da estrutura (18, 35) e fluidez das membranas (9, 35, 36), de tal modo que a sua carência

induz alterações no funcionamento das mesmas, aumentando a sua suscetibilidade à agressão e, conseqüentemente, acelerando o envelhecimento cerebral (20, 35).

Em termos de função cognitiva, é dada uma maior importância aos n-3, que, para além de exercerem atividade anti-inflamatória (3, 18, 34) e de reduzirem a produção de ERO (18), tendo, portanto, um efeito contra o SO (14, 20, 34, 35), são capazes de promover a neurogênese, fortalecer a plasticidade sináptica, isto é, a remodelação e o reforço das ligações entre neurónios, e prevenir alterações nesta, tal como sugerem diversos estudos em animais (34).

O DHA, em especial, é fundamental a uma função neurológica normal (20, 34), tanto que vários estudos epidemiológicos associam a redução dos seus níveis plasmáticos ao declínio cognitivo em adultos saudáveis (35, 36). De facto, foram identificados níveis reduzidos de DHA no hipocampo em cérebros de ratos envelhecidos (9, 34, 35) e em doentes de Alzheimer (34). A suplementação com DHA previne a redução, associada à idade, dos seus níveis cerebrais (34, 36), para além de melhorar o fluxo sanguíneo cerebral, a aprendizagem e memória em animais envelhecidos (36). Um estudo laboratorial realizado em 2013 (18) mostrou a habilidade do DHA em proteger células do hipocampo de ratos contra a morte celular e a desregulação da homeostase do cálcio – fenómeno causado pelo SO e que resulta em danos celulares irreversíveis, incluindo morte celular –, induzidos por dois stressores diferentes, após pré-tratamento com concentrações variadas de extrato de nozes, consideradas as melhores fontes vegetais de AAL (15, 18), ou de AGPI.

Selénio

No sistema nervoso central (SNC), o papel do Se, para além do de influenciar o metabolismo de neurotransmissores, como sugerido por estudos *in vitro* (31), está relacionado com a sua capacidade antioxidante (8, 31, 37). Embora não seja um antioxidante por si só (27), é um constituinte das selenoproteínas, que protegem as células contra danos oxidativos (8, 31, 37, 38). A biossíntese destas selenoproteínas depende, portanto, da disponibilidade de Se (31, 37), pelo que a deficiência neste oligoelemento prejudica as defesas antioxidantes (39), havendo aumento do SO e, conseqüentemente, morte neuronal (8). Como tal, um consumo adequado de Se pode ser particularmente importante na manutenção da função cerebral (8, 31).

Nos estudos em humanos realizados com a castanha-do-brasil, a melhor fonte alimentar de Se (8, 31, 37), observou-se que o seu consumo é eficaz no aumento dos níveis de Se no plasma (8, 31, 37) e eritrócitos (8, 31), e que o Se destas castanhas está mais biodisponível para a atividade funcional das selenoproteínas do que o Se proveniente de suplementos (37).

No que diz respeito à cognição, um estudo longitudinal (8) sugere que os níveis de Se tendem a decrescer à medida que a função cognitiva também decresce, uma vez que se observaram menores níveis de Se em doentes de Alzheimer, ou seja, com uma função cognitiva mais comprometida, níveis intermédios em indivíduos com défice cognitivo ligeiro, e, por fim, níveis mais elevados em idosos saudáveis. Neste estudo, os autores concluíram que a deficiência de Se pode contribuir para o declínio cognitivo (8). Os mesmos autores realizaram, mais tarde, um outro estudo, em adultos com défice cognitivo ligeiro, e demonstraram que o consumo diário de uma castanha do-brasil durante seis meses, para além de aumentar os níveis de Se, contribuiu para melhorar claramente algumas funções cognitivas (31).

Vitamina E e compostos fenólicos

A vitamina E é considerada essencial à função neurológica (29). No SNC, está diretamente envolvida na proteção das membranas neuronais

contra os danos oxidativos (29, 38), ao eliminar (23, 27, 28, 30, 38) ou neutralizar (4, 23, 27, 29, 30, 38) as ERO, contribuindo, assim, para a manutenção da integridade e estabilidade das estruturas celulares do cérebro (38). Existe forte evidência de que a vitamina E reduz as alterações associadas à degeneração celular. Isto leva a crer que a sua ingestão ótima pode ajudar a retardar as alterações funcionais, associadas à idade e ao declínio cognitivo, que ocorrem no SNC (28). Estudos em animais e em humanos foram realizados neste âmbito, de forma a comprovar tal hipótese. Todavia, apresentaram resultados contraditórios (28-30).

No que diz respeito aos compostos fenólicos, estes são considerados antioxidantes (22, 27) em virtude das suas propriedades como dadores de hidrogénio (16, 27), o que contribui para a formação de um radical estável e não tóxico (16). Podem, também, desempenhar atividade antioxidante através de outros mecanismos (16). De acordo com a evidência disponível, os FG são considerados a melhor fonte alimentar de compostos fenólicos totais, superando os existentes nos hortofrutícolas (16), e estes são biodisponíveis em humanos (21, 22).

In vitro, extratos de FG aumentaram a resistência das LDL à oxidação, inibiram a peroxidação lipídica e protegeram o DNA contra lesões oxidativas (22). Em estudos com humanos, demonstrou-se que o consumo de FG, particularmente de nozes ou de amêndoas, reduziu a peroxidação lipídica e aumentou a capacidade antioxidante do plasma (21, 22, 27, 40, 41), associado ao aumento dos níveis de antioxidantes enzimáticos (21, 22), de vitamina E (21, 22, 40) e de catequinas (40). Em alguns estudos verificou-se, também, efeito redutor do SO, após o consumo de cajus e de amendoins (41). Outros estudos mostraram uma redução dos danos oxidativos em proteínas e DNA após o consumo de amêndoas (21, 22). Todos estes resultados evidenciam uma possível ação antioxidante devido a componentes destes alimentos, podendo haver, desta forma, redução do SO e, conseqüentemente, da incidência de doenças relacionadas (21, 22, 27), como as DND.

ANÁLISE CRÍTICA E CONCLUSÕES

A cognição pode ser encarada como algo um tanto ou quanto subjetivo, e desconhece-se de que modo é que esta possa ter sido melhorada após o consumo de FG. É certo que estes alimentos contêm compostos com importantes funções a nível cerebral e em termos de proteção celular, sendo capazes de contrariar o SO que se acredita estar na base da patogénese das DND. Todavia, evidências crescentes sugerem que uma vasodilatação comprometida, e, portanto, um perfil de risco cardiovascular, pode contribuir para uma performance cognitiva debilitada (1, 2, 10, 32), devido a uma pobre perfusão cerebral. Tem sido, por isso, colocada a hipótese de que, melhorando a regulação do fluxo sanguíneo no cérebro, a performance cognitiva será igualmente melhorada (1). Independentemente do mecanismo, os FG, para além dos efeitos a nível cerebral, demonstrados em estudos laboratoriais, têm, também, um efeito benéfico num grande número de fatores de risco cardiovascular, o que os torna num alimento com um duplo benefício em termos de melhoria da função cognitiva.

Não existem, no entanto, alimentos perfeitos, a que lhes possa ser dado todo o mérito dos resultados demonstrados por estudos. A composição nutricional pode variar muito entre os diferentes FG, sendo, por isso, improvável que haja um ou poucos constituintes que contribuam para os benefícios que lhes são atribuídos (22). Devem ser consideradas as potenciais interações entre todos os nutrientes e compostos, quer dos próprios FG, quer dos outros alimentos que constituem o padrão alimentar. Os estudos que avaliaram o efeito de um único nutriente, como a vitamina E, podem ter apresentado diferentes resultados por este mesmo motivo e/ou por terem sido realizados em populações cuja

degenerescência cerebral já se encontrava num estado avançado, o que leva a crer que uma rede de diferentes compostos neuroprotetores e uma prevenção a nível primário podem ser necessárias para uma adequada proteção cerebral.

Apesar dos resultados positivos serem particularmente evidentes em indivíduos de meia-idade e em populações idosas, seria igualmente interessante verificar se a intervenção nutricional em idades mais jovens contribuiria para a prevenção do declínio cognitivo mais tarde na vida, ou seja, se teria efeitos a longo prazo, assim como se os fatores de risco modificáveis, como a alimentação, seriam capazes de contrariar (ou de, pelo menos, "silenciar") os fatores genéticos que possam contribuir para o aparecimento de uma DND.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barbour JA, Howe PR, Buckley JD, Bryan J, Coates AM. Nut consumption for vascular health and cognitive function. *Nutr Res Rev.* 2014;27(1):131-58.
2. Pribis P, Shukitt-Hale B. Cognition: the new frontier for nuts and berries. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(Suppl 1):347-52.
3. Pribis P, Bailey RN, Russell AA, Kilsby MA, Hernandez M, Craig WJ, et al. Effects of walnut consumption on cognitive performance in young adults. *Br J Nutr.* 2012;107(9):1393-401.
4. Farooqui T, Farooqui AA. Aging: an important factor for the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Mechanisms of ageing and development.* 2009;130(4):203-15.
5. Mariani E, Polidori MC, Cherubini A, Mecocci P. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: an overview. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2005;827(1):65-75. Epub 2005 Sep 23.
6. Willis LM, Shukitt-Hale B, Cheng V, Joseph JA. Dose-dependent effects of walnuts on motor and cognitive function in aged rats. *Br J Nutr.* 2009;101(8):1140-4. doi: 10.1017/S0007114508059369.
7. Emerit J, Edeas M, Bricaire F. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Biomed Pharmacother.* 2004;58(1):39-46.
8. Rita Cardoso B, Silva Bandeira V, Jacob-Filho W, Franciscato Cozzolino SM. Selenium status in elderly: relation to cognitive decline. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;28(4):422-6.
9. Joseph J, Cole G, Head E, Ingram D. Nutrition, brain aging, and neurodegeneration. *J Neurosci.* 2009;29(41):12795-801. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3520-09.2009.
10. Nooyens AC, Bueno-de-Mesquita HB, van Boxtel MP, van Gelder BM, Verhagen H, Verschuren WM. Fruit and vegetable intake and cognitive decline in middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Br J Nutr.* 2011;106(5):752-61.
11. Swaminathan A, Jicha GA. Nutrition and prevention of Alzheimer's dementia. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:282:1-13.
12. Brufau G, Boatella J, Rafecas M. Nuts: source of energy and macronutrients. *Br J Nutr.* 2006;96(Suppl 2):S24-8.
13. Eslamparast T, Sharafkhan M, Poustchi H, Hashemian M, Dawsey SM, Freedman ND, et al. Nut consumption and total and cause-specific mortality: results from the Golestan Cohort Study. *International Journal of Epidemiology.* 2016.
14. Poulouse SM, Bielinski DF, Shukitt-Hale B. Walnut diet reduces accumulation of polyubiquitinated proteins and inflammation in the brain of aged rats. *J Nutr Biochem.* 2013;24(5):912-9. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.06.009.
15. Ros E, Mataix J. Fatty acid composition of nuts--implications for cardiovascular health. *Br J Nutr.* 2006;96(Suppl 2):S29-35.
16. Bullo M, Lamuela-Raventos R, Salas-Salvado J. Mediterranean diet and oxidation: nuts and olive oil as important sources of fat and antioxidants. *Curr Top Med Chem.* 2011;11(14):1797-810.
17. Martins I. Tabela da Composição de Alimentos. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge; 2007.
18. Carey AN, Fisher DR, Joseph JA, Shukitt-Hale B. The ability of walnut extract and fatty acids to protect against the deleterious effects of oxidative stress and inflammation in hippocampal cells. *Nutr Neurosci.* 2013;16(1):13-20.
19. O'Brien J, Okereke O, Devore E, Rosner B, Breteler M, Grodstein F. Long-term intake of nuts in relation to cognitive function in older women. *J Nutr Health Aging.* 2014;18(5):496-502.
20. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 2 : macronutrients. *J Nutr Health Aging.* 2006;10(5):386-99.
21. Bolling BW, Chen CY, McKay DL, Blumberg JB. Tree nut phytochemicals: composition, antioxidant capacity, bioactivity, impact factors. A systematic review of almonds, Brazils, cashews, hazelnuts, macadamias, pecans, pine nuts, pistachios and walnuts. *Nutr Res Rev.* 2011;24(2):244-75.
22. Bolling BW, McKay DL, Blumberg JB. The phytochemical composition and antioxidant actions of tree nuts. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2010;19(1):117-23.
23. Cui K, Luo X, Xu K, Ven Murthy MR. Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004;28(5):771-99.
24. Federico A, Cardaioli E, Da Pozzo P, Formichi P, Gallus GN, Radi E. Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *J Neurol Sci.* 2012;322(1-2):254-62.
25. Wang JY, Wen LL, Huang YN, Chen YT, Ku MC. Dual effects of antioxidants in neurodegeneration: direct neuroprotection against oxidative stress and indirect protection via suppression of glia-mediated inflammation. *Curr Pharm Des.* 2006;12(27):3521-33.
26. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT. Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options. *Current Neuropharmacology.* 2009;7(1):65-74.
27. Blomhoff R, Carlsen MH, Andersen LF, Jacobs DR, Jr. Health benefits of nuts: potential role of antioxidants. *Br J Nutr.* 2006;96(Suppl 2):S52-60.
28. Martin A, Youdim K, Szprengiel A, Shukitt-Hale B, Joseph J. Roles of vitamins E and C on neurodegenerative diseases and cognitive performance. *Nutr Rev.* 2002;60(10 Pt 1):308-26.
29. Ricciarelli R, Argellati F, Pronzato MA, Domenicotti C. Vitamin E and neurodegenerative diseases. *Mol Aspects Med.* 2007;28(5-6):591-606.
30. Gandhi S, Abramov AY. Mechanism of Oxidative Stress in Neurodegeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2012;2012:11.
31. Rita Cardoso B, Apolinario D, da Silva Bandeira V, Busse AL, Magaldi RM, Jacob-Filho W, et al. Effects of Brazil nut consumption on selenium status and cognitive performance in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled pilot trial. *Eur J Nutr.* 2015;8:8.
32. Martinez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvado J, San Julian B, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(12):1318-25. doi: 10.1136/jnnp-2012-304792. Epub 2013 May 13.
33. Sánchez-Villegas A, Galbete C, Martínez-González MÁ, Martínez JA, Razquin C, Salas-Salvado J, et al. The effect of the Mediterranean diet on plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels: The PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *Nutritional Neuroscience.* 2011;14(5):195-201.
34. Su HM. Mechanisms of n-3 fatty acid-mediated development and maintenance of learning memory performance. *J Nutr Biochem.* 2010;21(5):364-73.
35. Bourre JM. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *J Nutr Health Aging.* 2004;8(3):163-74.
36. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement.* 2010;6(6):456-64.
37. Thomson CD, Chisholm A, McLachlan SK, Campbell JM. Brazil nuts: an effective way to improve selenium status. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(2):379-84.
38. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J Nutr Health Aging.* 2006;10(5):377-85.
39. Ferrari CK. Functional foods, herbs and nutraceuticals: towards biochemical mechanisms of healthy aging. *Biogerontology.* 2004;5(5):275-89.
40. Haddad EH, Gaban-Chong N, Oda K, Sabate J. Effect of a walnut meal on postprandial oxidative stress and antioxidants in healthy individuals. *Nutr J.* 2014;13:4.(doi):10.1186/475-2891-13-4.
41. Vinson JA, Cai Y. Nuts, especially walnuts, have both antioxidant quantity and efficacy and exhibit significant potential health benefits. *Food Funct.* 2012;3(2):134-40. doi: 10.1039/c2fo10152a.